

Helyesen megválasztott gyógyszeres kezelés gyulladáso bélbetegségben

Doktori (PhD) értekezés

Szerző: Dr. Szemes Kata

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Transzlációs Medicina Intézet



Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika
Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter
Témavezető: Dr. Sarlós Patrícia

Pécsi Tudományegyetem
OGYDHT Pécs
2024

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS

- 1.1. A gyulladásos bélbetegségek etiológiája és etiopatogenezise 4
- 1.2. A gyulladásos bélbetegségek klinikai jellemzői 6
- 1.3. A gyulladásos bélbetegségek gyógyszeres terápiája..... 7
- 1.4. Akut, súlyos kólitisz ulceróza 9
- 1.5. A proton pumpa gátlók alkalmazása gyulladásos bélbetegségben 10

2. CÉLKITŰZÉSEK 11

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK 12

- 3.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózásban szenvedő betegek hosszútávú gyógyszeres bélmentő terápiájának vizsgálata..... 12
 - 3.1.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózásban szenvedő betegek azonosítása, keresési stratégiája..... 12
 - 3.1.2. Keresési eredmények szűrése 12
 - 3.1.3. Adatgyűjtés, adatok minőségének ellenőrzése 13
 - 3.1.4. Adatelemzés 13
 - 3.1.5. Vizsgálati szekvenciális analízis 14
 - 3.1.6. Az evidencia minősége 14
- 3.2. Proton pumpa gátló szedés és relapszus összefüggésének vizsgálata vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél 14
 - 3.2.1. A betegek azonosítása 15
 - 3.2.2. A vizsgált kimenetek elemzése 16
 - 3.2.3. Torzítási hiba elkerülése és statisztikai analízis..... 16

4. EREDMÉNYEK..... 18

- 4.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózás betegek hosszútávú gyógyszeres bélmentő terápiájának vizsgálata 18
 - 4.1.1. Heveny súlyos, szteroid refrakter kólitisz ulcerózás betegek kiválasztása..... 18
 - 4.1.2. A betegpopuláció karakterisztikája 18
 - 4.1.3. Hosszútávú kolektómia mentes túlélés 22
 - 4.1.4. Esetleges adverz események 26
 - 4.1.5. A torzítás, hiba lehetőség kockázata 31
- 4.2. Proton pumpa gátló szedés és relapszus összefüggésének vizsgálata vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél 32
 - 4.2.1. Vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegek kiválasztása proton pumpa gátló szedés függvényében 32
 - 4.2.2. Vedolizumab és proton pumpa gátló kezelésben részesült betegek vizsgálatának eredményei 33

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK..... 40

6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA 45

7. KÖZLEMÉNYEK..... 46

- 7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények 46
- 7.2. Egyéb közlemények 47
- 7.3. Idézhető absztraktok jegyzéke 49

8. KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK JEGYZÉKE 50

9. ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK, MELLÉKLETEK JEGYZÉKE 52

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 10. IRODALOMJEGYZÉK..... | 54 |
| 11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS | 65 |
| 12. MELLÉKLETEK..... | 66 |

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

| | |
|--------------|--|
| 5-ASA | 5-aminosalicylic acid; 5-aminoszalicilsav |
| 6-MP | 6-merkaptopurin |
| AE | adverse event; adverz esemény |
| ADA | adalimumab |
| ASUC | acute severe ulcerative colitis; akut, súlyos kólitisz ulceróza |
| AZA | azatioprin |
| CD | Crohn's disease, Crohn-betegség |
| CDAI | Crohn's disease activity index; Crohn-betegség aktivitási index |
| CI | Confidence interval; konfidencia intervallum |
| CRP | C-reaktív protein |
| CYS | ciklosporin |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations |
| H2RA | hisztamin 2 receptor antagonista |
| IBD | inflammatory bowel disease; gyulladássos bélbetegség |
| IFX | infliximab |
| IL | interleukin |
| IL-23R | interleukin-23 receptor |
| MTX | metotrexát |
| OR | odds ratio; esélyhányados |
| PPI | proton pump inhibitor; proton pumpa gátló |
| PROSPERO | International Prospective Register of Systematic Reviews |
| RCT | randomised controlled trial; randomizált kontrollált tanulmány |
| SAE | serious adverse event; súlyos adverz esemény |
| SES-CD | Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease |
| Th | T helper |
| TNF α | tumor nekrosis faktor alfa |
| TSA | trial sequential analysis; vizsgálati szekvenciális analízis |
| UC | ulcerative colitis; kólitisz ulceróza |
| VDZ | vedolizumab |

1. BEVEZETÉS

A gyulladássos bélbetegségek (inflammatory bowel disease; IBD) olyan krónikus, gyulladássos gasztrointesztinális kórképek, amelyek a beteg egész élete során relapszusokkal és remissziókkal járnak. Két típusát, a Crohn-betegséget (Crohn's disease; CD) és a kólitisz ulcerózát (ulcerative colitis; UC) különböztetjük meg.

1.1. A gyulladássos bélbetegségek etiológiája és etiopatogenezise

Az utóbbi évtizedekben jelentősen növekedett az IBD-s betegek száma világszerte. Az 1990-es években a nyugati országokban emelkedő incidenciát tapasztalhattunk (1, 2), a 21. század elejére azonban több tanulmány stagnálást írt le, a gyermekkori betegség megjelenésében pedig továbbra is növekvő tendencia látható (3-6). Habár még mindig a nyugati országokban a legmagasabb a betegség prevalenciája, 2017-re az incidencia a fejlődő, újonnan industrializálódó országokban (Közel-Kelet, Dél-Amerika, Afrika) lett a legmagasabb (1, 2). Ezen jelenség alapján az urbanizáció elterjedésével hozhatjuk összefüggésbe a betegség megjelenését. Az IBD globális terjedése valószínűsíthetően az étrend és a környezet „nyugatiasodásához” is kapcsolódik, amely hatással van a bél mikrobiomra és növeli az IBD kialakulásának kockázatát genetikailag fogékony egyéneknél (1). Magyarországon becslések alapján kb. 25-30.000 IBD-s beteg él, és évente kb. 1000-1200 új esetet regisztrálnak (7). Veszprémi adatok alapján 1997 és 2001 között az IBD incidenciája tizenegyszeresére, míg prevalenciája háromszorosára emelkedett (8). Ez az egyre növekvő tendencia is rámutat arra, hogy a betegség kutatása rendkívül fontos terület a gasztroenterológián belül.

Habár egyre több adat ismert az IBD-ről, és egyre több támadáspontú kezelési alternatívával rendelkezünk, a betegség oka még mindig nem teljesen ismert. Ez főleg a multifaktoriális eredetnek tudható be, rendkívül sok tényező áll a betegség kialakulásának hátterében. Az ún. „gazdaszervezeti faktorok” (a veleszületett tulajdonságok, mint például genetika, amit a családi halmozódás és az immunrendszer kóros működése egyértelműen igazol) mellett környezeti hatások (pl. táplálkozás, dohányzás és mikrobiológiai tényezők) egyértelműen befolyásolják a betegség megjelenését. Jelen elképzeléseink szerint genetikailag fogékony egyéneknél alakul ki a krónikus bélgyulladás. Az egyik legerősebb genetikai rizikófaktor CD-ben a Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2 gént kódoló szakasz egy pontos nukleotid polimorfizmusa (9, 10). Az eltérések CD-ben szenvedő

betegben összefüggést mutatnak ileális érintettséggel, illetve sztenózással járó és fisztulázó betegséggel, UC-ben nem találtak összefüggést (11). További genetikai predispozíciót jelentenek az interleukin-23 receptor (IL-23R) polimorfizmusai CD-ben (12), emellett az UC kialakulásában is szerepük van (13). Az IL-23R egy citokin receptor, melynek legfőbb feladata a T helper 17 (Th17) sejtek expressziójának fokozása (14), és ezáltal gyulladáshoz vezető folyamatok regulációja.

A bél kommenzális flórájával szemben, a bél permeabilitásának fokozódása révén, egy diszregulált immunválasz jön létre a nyálkahártyán az orális tolerancia elvesztésével. A bélnyálkahártyán a claudin „tight-junction” fehérje káros expressziójával részben keletkezik (15, 16), amely fokozott permeabilitáshoz vezet. Az antigének beáramlanak a lamina propria-ba, ahol az immunsejtek helyezkednek el (17), ezáltal krónikus gyulladást kiváltva.

A dohányzás az egyik legfontosabb környezeti rizikófaktor, az IBD-vel való összefüggésével számos tanulmány foglalkozik az 1980-as évek óta (18). A dohányzás (főleg a reaktív oxidatív anyagok) számos gyulladáshoz vezető folyamatot fokoz a szervezetben gyulladáshoz vezető jelátviteli kaskádokon keresztül [pl. IL-8 vagy tumor nekrosis faktor alfa (TNF α)] (19, 20). Emellett fokozza a Th2-mediált gyulladás kialakulását, azonban gátol bizonyos Th1 válaszokat (21-25). A nikotin fokozza a nyáktermelést a vastagbélben, így ez is szerepet játszhat az UC-s betegekben betöltött protektív szerepében (26). Egy 53 metaanalízist feldolgozó tanulmány eredményei alapján a dohányzás egyértelmű rizikófaktor CD-ben (18). A korábban szintén rizikófaktornak tartott passzív dohányzás azonban nem bizonyult kockázatnak, nem találtak összefüggést a gyermekkori vagy prenatális passzív dohányzás és az IBD között (18).

Az ún. „higiénia hipotézis” szintén egy elfogadott elmélet a betegség kialakulására vonatkozóan. Eszerint a gyermekkorban túl steril környezet a mikrobiom diverzitását csökkenti (27), ezáltal az IBD kialakulásának rizikója nő. A mikrobiom a szervezetben található mikroorganizmusok összessége. Ez rendkívül sokféle baktériumból és egyéb organizmusból áll, és ennek az „ökoszisztémának” a diverzitáscsökkenése számos betegség hátterében felfedezhető. IBD-s betegekben megfigyeltek csökkent diverzitást a bél mikrobiomban, kevesebb Firmicutes és Bacteroides baktérium faj található, és több patogén Proteobaktérium, Escherichia és Fusobaktérium mutatható ki (28, 29). Egyre több tanulmány foglalkozik a bél mikrobiom és a különböző gastroenterológiai betegségek összefüggésével. Egy 12 tanulmányt összegző metaanalízisben vizsgálták a gyermekkorban alkalmazott antibiotikus kezelést és a mikrobiom diszbiózis összefüggését, amiben csökkent diverzitást találtak, főleg azitromicin alkalmazása mellett (30).

1.2. A gyulladássos bélbetegségek klinikai jellemzői

Az IBD komplexitásából adódik, hogy a diagnózis nem egy vizsgálaton alapul, hanem több eredmény együttes értékelésén. A több, mint 3 hete fennálló hasmenés, görcsös hasi fájdalom, naponta akár 8-10-szeri véres, nyákos széklet esetén IBD gyanúja felmerül (31). Infektív gasztroenteritiszek és funkcionális kórképek elkülönítése a kezdeti differenciáldiagnosztika fontos feladata. Ennek eszközei a szérumból és székletből vizsgált biomarkerek [szüllyedés, C-reaktív protein (CRP), vérvizsgálat, albumin, széklet kalprotektin], a képalkotó módszerek (hasi UH, CT és/vagy MR enterográfia) és a szövettani mintavétellel kiegészített endoszkópos vizsgálatok (31). A CD és UC elkülönítése sokszor nem egyértelmű, mind az általános tünetek (hasi fájdalom, hasmenés), mind az endoszkópos kép hasonló lehet (31). A nyálkahártya gyulladása CD-ben jellemzően az egész tápcsatornában bárhol jelentkezhet, főképp szegmentálisan ép részeket hagyva két érintett szakasz között (ún. „skip” léziók), valamennyi nyálkahártya réteget érintve transzmurális jelleggel. A CD-s betegek közel 25%-ánál a betegség lefolyása során perianális szövődmények, fisztulák jelennek meg (31). UC-ben a gyulladás csak a vastagbélre lokalizálódik és csak a mukózát érinti, mindig disztálisan, a rektumból kiterjedve indul.

Endoszkópia során már makroszkóposan is felismerhető a két altípusra jellemző kép; CD-ben utcaő-rajzolat szerű, mély, szerpiginózus fekélyek láthatóak, UC-ben pedig eritemás, ödémás bélfal, csökkent erezettség, felszínes aftákkal, fekélyekkel, spontán vérzéssel, krónikus esetben pszeudopolipokkal, atrófiás nyálkahártyával (31). A hisztológiai feldolgozás során CD-ben inkább granulómákat, UC-ben pedig kripta abszcesszusokat ismerhetünk fel (31).

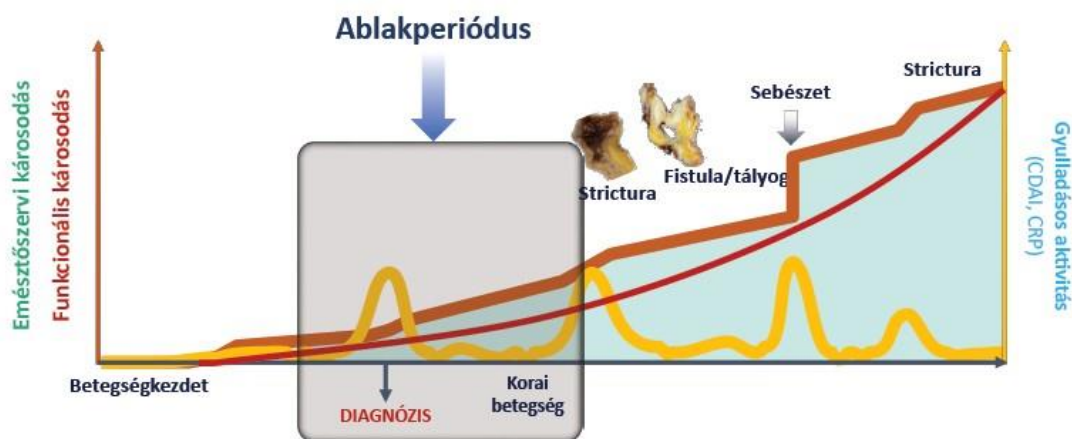
Bizonyos immunszerológiai markerek is segíthetik a diagnózist, elsősorban kétes esetben. Megfigyelések alapján CD-ben az anti-sacharomyces cerevisiae antitest gyakran emelkedett, kólitisz ulcerózában pedig az anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (31).

1.3. A gyulladássos bélbetegségek gyógyszeres terápiája

Az elmúlt évtizedekben az IBD kezelése rendkívül sokat fejlődött, habár teljes gyógyulást még nem tudunk elérni. Jelenlegi kezelésünk célja a hosszú távú klinikai remisszió mellett a makroszkóposan észlelhető teljes nyálkahártyagyógyulás (azaz a fekélyek hiánya). A legújabb tanulmányok UC-ben a mikroszkópikus gyógyulást, CD-ben a transzmurális gyógyulást tűzik ki célul, de a mindennapi gyakorlatban ez még nem tekinthető célnak (32).

Az IBD kezelése a részletes, rendszeresen frissített európai irányelveknek megfelelően történik (33, 34). 2023-ban hazánkban is megjelent a magyar ajánlás CD és UC betegek kezelésére vonatkozóan (35, 36). Általánosságban elmondható, hogy enyhe UC-ben lokálisan ható 5-aminoszalicilsavat (5-aminosalicylic acid; 5-ASA) és/vagy topikálisan ható szteroidot adunk, közepes aktivitású UC és CD eseteiben remisszió indukciója céljából szisztémás szteroidot és remisszió fenntartása céljából immunmodulánst alkalmazunk. Súlyos esetekben, illetve szteroid/immunmoduláns kezelésre refrakter/intoleráns betegeknél biológiai terápiát vezetünk be. Általános irányelv, hogy lépcsőzetesen felépítő („step up”) vagy leépítő („step down”) terápiás módozatot alkalmazhatunk fokozatosan emelve a gyógyszerek hatáskörét a lokálisan hatótól a szisztémás szerig, vagy súlyosabb esetekben a szisztémás kezeléstől visszalépve. Előfordul, hogy szövődményes betegség (pl. bélsztenózis) eseteiben sebészeti beavatkozás szükséges.

Mindezek alapján nem is kérdés, hogy a korán bevezetett kezelésnek milyen nagy szerepe van az élethosszig tartó betegségfolyás során. Gyakran akár éveket is késhe a kórkép felderítése, főleg CD-ben. A későn megszületett diagnózis már súlyos nyálkahártya károsodáshoz vezethet, ezért nagyon fontos a mielőbbi diagnózis és az ún. ablakperiódusban a hatékony kezelés bevezetése (37). Ez a periódus egy kb. 1,5-2 éves időintervallumot jelent, amikor még minimális a maradandó nyálkahártya károsodás (37) (1. ábra).



1. ábra A hatékony, korai terápiás ablakperiódus a Crohn-betegség természetes lefolyása során (37)

Az 5-ASA hatóanyagok közül a meszalazin és a szulfaszalazin érhető el Magyarországon, a meszalazin mellékhatás profilja kedvezőbb. Vastagbélben kifejtett hatása miatt csak kólitisz ulcerózás betegnek ajánlott enyhe és közép súlyos aktivitásban. Budezonid az ileocökumra lokalizált CD érintettség esetén alkalmazható enyhe esetekben. Közép súlyos esetben szisztémás szteroid adása javasolt „per os” vagy intravénás formában, melyet szükség szerint immunmodulánsal [tiopurinok vagy metotrexát (MTX)] lehet kiegészíteni.

A biológiai terápiák első úttörői a TNF α ellenes monoklonális antitestek voltak [influximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab és certolizumab], amelyek a gyulladásos folyamatok sejt szintű blokkolását teszik lehetővé. Az anti-TNF α szerek hatékonynak bizonyultak a klinikai és endoszkópos remisszió indukciójában és fenntartásában is (38-40). Alkalmazásukat azonban számos mellékhatás hátráltatja. A fokozott infekció hajlam a készítmények immunszuppresszáns hatásának tudható be, de emellett a malignitás megjelenésének magasabb kockázata is ismert. Az anti-TNF α készítmények a szteroid refrakter és dependens betegek esetében nagyon jól alkalmazhatók, azonban ADA és IFX használata mellett az egy éven belüli hatásvesztés gyakorisága 15-30% (41, 42). Primer hatástalanságról beszélünk, ha az indukciós terápia mellett nem tapasztalható érdemi javulás, és szekunder hatásvesztésről, ha a biológiai terápiával korábban remisszióba került személynél ismét relapszus lép fel (43). A gyógyszeres terápia fejlődésével a későbbiekben más támadáspontú szerek is megjelentek. Az ustekinumab egy IL-12 és IL-23 ellenes humán monoklonális antitest. Hatékonyságát és hosszú távú biztonságosságát számos tanulmány igazolta (44, 45). A vedolizumab (VDZ) az első bélszelektív biológiai terápia, ami a 2010-es években jelent meg.

Az $\alpha 4\beta 7$ -integrin gátló hatásával limfociták beáramlását gátolja a bélbe, így kevesebb mellékhatással jár, mint az anti-TNF α szerek (46).

A legújabb, kis molekulájú szerek sejten belül gátolnak jelátviteli útvonalakat. A tofacitinib egy Janus kináz gátló, amely az első orálisan adható, intracellulárisan ható kismolekula, amely anti-TNF α refrakter betegeknél is hatékonyan bizonyult (47). A szfingozin-1-foszfát receptor modulátor ozanimod és etrasimod egy szintén orálisan adható kis molekula, amely a nyirokcsomóban gátolja a limfociták kiáramlását a vérkeringésbe (48).

1.4. Akut, súlyos kólitisz ulceróza

Az akut, súlyos kólitisz ulceróza (acute severe ulcerative colitis; ASUC) egy életet veszélyeztető állapot, amely azonnali kezelést igényel, az UC-s betegek kb. 15-25%-ánál bekövetkezik élete során (49). A betegség mortalitása kb. 1%-ra tehető, idős betegeknél lényegesen magasabb, 3-4% körül van (50). A pontos definícióra több meghatározás is létezik a szakirodalomban, amelyek közül a Truelove & Witts kritériumok használata a leginkább elfogadott (51). Ezen meghatározás szerint a betegnél a relapszus során naponta legalább hatszor véres széklet jelentkezik, illetve a pulzusszám 90/perc feletti, a testhőmérséklet 37,8°C feletti, a hemoglobin szint 105 g/l alatt van, a vörösvértest süllyedés pedig több, mint 30 mm/óra, vagy a CRP 30 mg/l-nél magasabb (52). ASUC esetében intézeti kezelés indokolt, elsődleges terápiája az intravénás szteroid, amely azonban az esetek kb. 40%-ában hatástalan (53). Szteroid refrakter esetben korábban másodvonalbeli terápiaként teljes kolektómia volt javasolt. Az 1990-es években azonban bélmentő terápiaként megjelent a ciklosporin (CYS) alkalmazása, amellyel a kolektómia elkerülhetővé vált vagy késleltetni lehet annak szükségességét (54). A gyógyszer gyors javulást eredményez, azonban számos mellékhatás jelentkezhet, mint például vese-, máj-, vaszkuláris vagy neurológiai károsodás, illetve az opportunista infekciók megjelenése is gyakoribb (55). Ezen kívül a szűk terápiás szérumszint miatt gyakori vérvétel indokolt az alkalmazás során.

Az IFX megjelenésével, gyors hatáskezdetével újabb alternatívát jelentett másodvonalbeli terápiaként a szteroid refrakter ASUC eseteiben. A 2010-es években két randomizált tanulmány is igazolta az IFX és a CYS egyforma rövid távú hatékonyságát és biztonságosságát (CYSIF, CONSTRUCT) (56, 57). Egyes metaanalízisek az IFX kezelést hatékonyabbnak találták szteroid refrakter ASUC esetében CYS-nal szemben (58, 59). Ez a

kérdéskör a mai napig megválaszolatlan, egyértelmű ajánlás valamelyik bélmentő terápia javára egyelőre nem került megfogalmazásra.

1.5. A proton pumpa gátlók alkalmazása gyulladásos bélbetegségben

Az utóbbi évtizedekben a proton pumpa gátlók (proton pump inhibitors; PPI) használata rendkívül elterjedt lett, világszerte az egyik leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak (60). Hatásukat a gyomor parietális sejtjeiben lévő proton pumpa (H^+/K^+ ATPáz) gátlásával, tehát a gyomorsav termelés csökkentésével fejtik ki, amely forradalmasította a gastrointesztinális fekélyek terápiáját. Ennek hatására napjainkban a gyomor-, illetve nyombél fekély szövődmény miatti sebészeti beavatkozás igen ritka. Azonban a PPI-ok hosszú távú, tartós szedésének is lehetnek szövődményei. Elsősorban gyakoribb gastrointesztinális-, légúti- és húgyúti infekciókkal találkozunk (pl. Clostridium difficile fertőzés), B12-, C-vitamin, vas, magnézium és kalcium felszívódási zavar, fundus mirigypolipok, hipoklórhidria–hipergasztrínémia talaján kialakuló gyomorkarcinóma jelenhet meg, valamint a clopidogrel trombocita-aggregáció gátló hatás csökkenése lehet klinikailag releváns következmény (61). Ezen szövődmények egy része a gyomorsav termelés csökkenés és a bél mikrobiom diverzitásának megváltozása miatt alakul ki.

Az utóbbi években számos betegségben fény derült a mikrobiom összetételének megváltozására, a baktérium fajok sokszínűségének a csökkenésére. A gyomorsav csökkenésével csökken a mikrobiom védekező képessége az intesztinális fertőzésekkel szemben, sőt még gyulladás is keletkezhet (62, 63). Ezek alapján még az is kérdéses, hogy összefüggés van a PPI elterjedése és a világszerte növekvő IBD incidencia között (64). A PPI interakciója más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása során szintén forrongó kutatási téma. Egy nemrég publikált metaanalízisben IFX terápiában részesülő betegeknél kisebb remissziós arányt találtak a PPI szedők között, mint a PPI-t nem szedőknél (65). Ez is arra a következtetésre ad okot, hogy még számos következménye és adverz hatása lehet a hosszú távú PPI szedésnek, amit egyelőre nem ismerünk.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki az ASUC-ban szenvedő IBD-s betegek bélmentő terápiáinak hosszú távú vizsgálatát.

Szteroid refrakter ASUC betegekben vizsgáltuk a másodvonalban alkalmazott CYS és IFX terápiák hatékonyságát a kolektómia mentességre vonatkoztatva 1 és 10 év közötti időtartamban.

Együttesen vizsgáltuk az alkalmazott CYS vagy IFX mellett fellépő adverz, súlyos nem kívánatos eseményeket és a mortalitást is.

Elemezni kívántuk a VDZ-kezelt IBD-s betegek remissziójának vizsgálatát PPI szedés mellett.

Célunk volt továbbá a VDZ és PPI kezelés során az egyéb rizikótényezők befolyásoló hatását, elsősorban a szteroid tartalmú gyógyszerekre és a dohányzásra fókuszálva.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózában szenvedő betegek hosszútávú gyógyszeres bélmentő terápiájának vizsgálata

Összefoglaló metaanalízisünket a jelenlegi nemzetközi irányelveknek (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse: PRISMA) megfelelően fogalmaztuk meg (66), és a nemzetközi, prospektív nyilvántartásban (International Prospective Register of Systematic Reviews: PROSPERO) regisztráltuk (regisztrációs szám: CRD42018115035).

3.1.1 Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózában szenvedő betegek azonosítása, keresési stratégiája

Kutatásunkban az alábbi adatbázisokat használtuk 2019 május 22-ével bezárólag: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com>) és Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (<http://www.cochranelibrary.com>). A keresés során a PICO (Patient, Intervention, Compare, Outcome) formulát alkalmaztuk. A vizsgált betegpopuláció (P) olyan szteroid refrakter ASUC betegekből állt, akik bélmentő terápiaként IFX (I) vagy CYS (C) kezelésben részesültek. Az elsődleges kimenetel (O) a hosszú távú kolektómia mentes túlélési arány volt, amelyet a terápia megkezdése után eltelt 12 hónapon túli követési idővel határoztunk meg. Másodlagos kimenetelként az adverz eseményeket (AE, adverse events), a súlyos adverz eseményeket (SAE, serious adverse events) és a halálozást vizsgáltuk. Az AE és a SAE definícióját a nemzetközi ajánlások alapján határoztuk meg vizsgálatunkban (67).

3.1.2 Keresési eredmények szűrése

A keresés lefuttatása után elsőként a duplikátumok szűrését végeztük el egy referencia menedzser program segítségével (EndNote X8, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Ezután a kapott eredményekből csak olyan kontrollált tanulmányokat válogattunk be az elemzésbe, amelyek az alábbi kritériumoknak megfeleltek: (a) felnőtt ASUC-betegek (18 évnél idősebb betegek, akik nem reagáltak az intravénás vagy orális szteroidkezelésre; (b) CYS-t

vagy IFX-ot mentő terápiaként kaptak 3-7 napos szteroid kezelés után; (c) a kolektómia mentes túlélési arányt 12 hónap elteltével vagy később is értékelték; és (d) cytomegalovírus infekció kizárásra került. További gyógyszeres terápia tekintetében [pl. azatioprin (AZA), 6-merkaptopurin (6-MP) vagy MTX] nem alkalmaztunk korlátozást.

3.1.3 Adatgyűjtés, adatok minőségének ellenőrzése

Tanulmányunkban kigyűjtöttük az egyes publikációkra vonatkozó adatokat: szerző, publikáció éve, az IFX vagy CYS kezelésben részesülő betegek száma, átlag életkor, nem szerinti megoszlás, kiterjedt kólitiszos betegek aránya, egyidejű gyógyszerelés, fenntartó terápia megléte, AE, SAE-k száma és a mortalitás. Ezeket az adatokat a tanulmány minősége szerint (randomizált vagy obszervációs) is rendszereztük.

Ha nem álltak rendelkezésre adatok a tanulmányokban a kolektómia mentes betegek számáról, a Kaplan-Meier görbék „x” és „y” tengelyéről olvastuk le a pontos értékeket egy szoftver segítségével (68) Guyot és munkatársai által javasolt módszer szerint (69).

Az obszervációs vizsgálatok torzításának kockázatát a Newcastle-Ottawa skála (NOS) szerint határoztuk meg (70). Ebben az értékelési rendszerben egy megbízható, széleslátókörű minőségértékelési rendszert használtunk, amely csillagokkal értékeli a kohorszok kiválasztását és összehasonlíthatóságát, valamint az eredmény megállapítását.

A beválasztott randomizált kontrollált vizsgálatok (randomised controlled trial; RCT) minőségét Cochrane-féle elfogultsági kockázattal (Cochrane Risk of Bias Tool) értékeltük hét témában (randomizáció, randomizáció titkosítása, kettős vakosítás, eredmény vakosítása, inkomplett kimeneteli adatok, szelektív jelentés, egyéb) (71). Az értékelés után alacsony, magas és „nem megítélhető” besorolásokat zöld, piros és sárga szimbólumokkal jelöltük.

3.1.4 Adatelemzés

A kolektómia mentes túlélésre vonatkozó adatokat IFX és CYS alkalmazás vonatkozásában gyűjtöttük ki. Az esélyhányadosokat (odds ratio; OR) 95%-os konfidencia intervallummal (confidence interval; CI) számítottuk ki a DerSimonian–Laird becslést használva (72). Az eredményeket Forest plotok segítségével ábráztuk. Minden elemzés két irányú volt és szignifikáns eredménynek a $p < 0,05$ értéket tartottuk. Az alsóport elemzéseket csak az első három évben végeztük el, mivel az RCT-kből származó adatok hiányoztak a hosszabb nyomon követéshez. Heterogenitást a Cochrane Q és I^2 statisztika segítségével

teszteltük, ahol $I^2=100\% \times (Q-df)/Q$ és a heterogenitás nagyságát képviseli (közepes: 30-60%, jelentős: 50-90%, jelentős: 75–100%) (71). Minden metaanalitikai számítás Stata 15.1 adatelemzéssel készült, és az adatokat statisztikai szoftverrel (73) elemeztük.

3.1.5 Vizsgálati szekvenciális analízis

A kockázat felmérése céljából vizsgálati szekvenciális analízist (trial sequential analysis; TSA) végeztünk az I-típusú hiba megítélésére, illetve a szükséges információméret megbecslésére a megfelelő statisztikai teljesítmény érdekében az RCT-k vonatkozásában (74). A TSA-t az I- típusú hiba öt százalékos kockázatával ($=0,05$) és 80%-os teljesítménnyel értelmeztük. A TSA-t Trial Sequential Analysis 0.9 szoftverrel (75) végeztük.

3.1.6 Az evidencia minősége

Áttekintő metaanalízisünkben a GRADE rendszert (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) alkalmaztuk a fő kimeneteli végpontok minőségi evidenciáinak megítélésére (76). A minősítés a nagyon alacsonytól a kiválóig terjedt, a magasabb minőségű RCT-ktől kezdve az alacsony evidenciájú tanulmányokig. A tanulmányterv értékelése után az eredményeket öt kritérium alapján teszteltük, beleértve a torzítás kockázatát, a következetlenséget, a közvetettséget, a pontatlanságot és a publikációs torzítás kockázatát. Végül az eredmények evidencia minőségének magas, közepes, alacsony vagy nagyon alacsony értékelést adtunk.

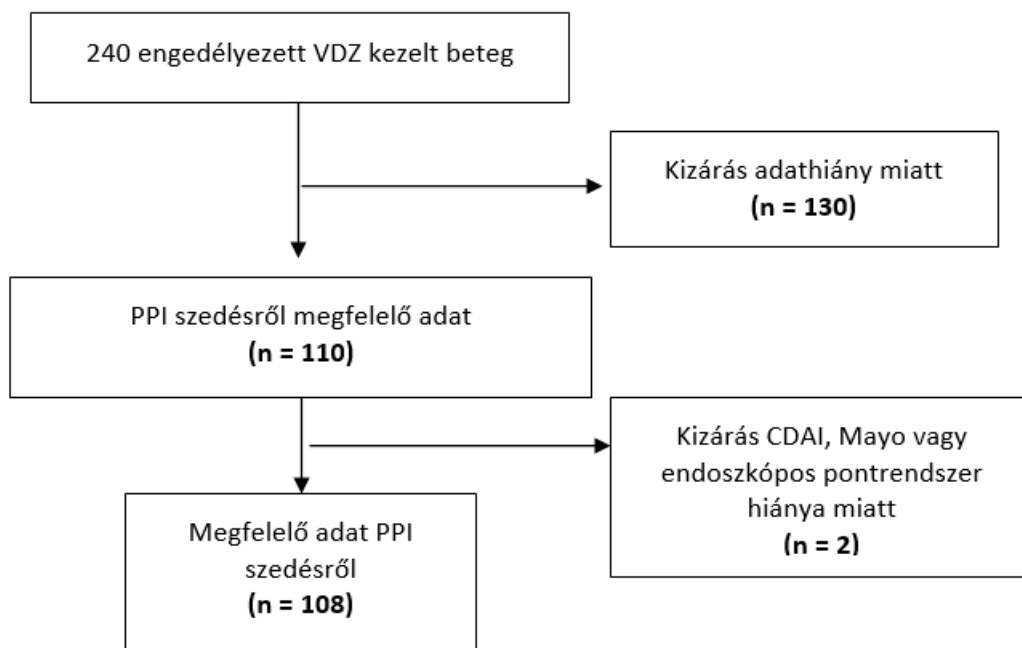
3.2 Proton pumpa gátló szedés és relapszus összefüggésének vizsgálata vedolizumab-kezelt gyulladásoos bélbetegségben szenvedőknél

A magyar országos multicentrikus VDZ kohorsz etikai engedélyt kapott a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatás Etikai Bizottságától (klinikai vizsgálat nyilvántartási száma: 99/2017-SZTE) (77). A vizsgálati protokoll megfelel a Helsinki Nyilatkozat 2013-as frissített etikai irányelveinek (78). Jelenlegi obszervációs, post hoc analízisünk a STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) mintát követi (1. sz. melléklet) (79).

3.2.1 A betegek azonosítása

A VDZ 2016 óta van forgalomban Magyarországon. A magas költségek miatt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő finanszírozási protokolljának megfelelően a kezelés elindításához egy öt tagú magyar IBD bizottság szakmai engedélyére volt szükség minden beteg esetében. A 2016 júliusa és 2018 decembere között elfogadott betegkérelmekből alakult ki a magyar országos multicentrikus VDZ kohorsz. Az indukció javasolt adagja 300 mg volt intravénás infúzióban a 0., 2. és 6. héten, majd 8 hetente egy fenntartó infúzióra volt szükség. A klinikai adatokat prospektíven gyűjtötték a mérsékelt és súlyos betegségaktivitású felnőtt IBD-s betegektől (77). Az egyidejű immunszuppresszív és kortikoszteroid kezelést engedélyezték, de a kombinációs terápia más biológiai szerrel kizárási kritérium volt. Összesen 240 beteg (127 nő és 113 férfi) kapott engedélyt, ezek közül 102 CD-s és 138 UC-s diagnózisával. A Mayo és Crohn's Disease Activity Index (CDAI) klinikai aktivitási indexek a 0., 14. és 54. héten rögzítésre kerültek. Minden betegnél történt kolonoszkópia a 14. és az 54. héten, amikor endoszkópos pontozással történt a Mayo vagy a Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) endoszkópos aktivitás felmérése. Az indukciós periódust követően, a 14. heti endoszkópos és klinikai pontszám alapján döntött el, hogy a beteg reagált-e a kezelésre, illetve, hogy ez esetben folytathatja-e a VDZ fenntartó kezelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a rövid távú (14. hét) és a hosszú távú (54. hét) endoszkópos remisszió elérése volt (77). Az eredeti vizsgálatban endoszkópos remisszió szignifikánsan gyakrabban következett be UC-ban, mint a CD-ben rövid és hosszú távú kezelés során (52,9% vs. 21,7% a 14. héten, illetve 51,4% vs. 21,2% az 54. héten).

A post hoc elemzésünkben retrospektíven gyűjtöttük az adatokat a PPI szedésre vonatkozóan. Minden olyan IBD-s beteg beválogatásra került a magyar VDZ kohorszból, akinél rendelkezünk PPI szedésre vonatkozó adattal. Az erre vonatkozó adatokat négy tercier centrum szolgáltatta; a Szegedi Tudományegyetem, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központja, a Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, Szekszárd és a Pécsi Tudományegyetem. A hiányzó adattal rendelkező betegek (CDAI, Mayo, vagy egyéb endoszkópos pont hiánya) kizárára kerültek akkor is, ha PPI szedésről volt információnk (2. ábra).



2. ábra A vedolizumab-kezelt betegek proton pumpa gátló alkalmazásra vonatkozó adatok gyűjtésének folyamatábrája n: darabszám

3.2.2 A vizsgált kimenetek elemzése

Post hoc analízisünk elsődleges vizsgált végpontja a klinikai válasz, illetve a klinikai és endoszkópos remisszió volt a 14. és az 54. héten. A klinikai választ a CDAI több, mint 100, vagy a Mayo pontszám több, mint 3 pontos csökkenésével definiáltuk. A klinikai remissziót szintén a CDAI és Mayo pontszám alapján határoztuk meg ($CDAI \leq 150$, Mayo pontszám ≤ 2). Az endoszkópos remissziót a SES-CD vagy az endoszkópos Mayo pontszám alapján adtuk meg ($SES-CD \leq 4$, endoszkópos Mayo pontszám ≤ 1). Másodlagos kimenetelként a konkomitáns szteroid szedés és egyéb faktorként a dohányzás esetleges összefüggését vizsgáltuk a klinikai válasz, remisszió és az endoszkópos remisszió függvényében.

3.2.3 Torzítási hiba elkerülése és statisztikai analízis

A szelekciós hiba kizárására statisztikai analízist (reprezentativitás analízis) végeztünk a teljes, eredeti VDZ kohorsz és a VDZ-PPI kohorsszal a nem, életkor és CD-UC arányában (2. sz. melléklet). Az adatokat kor és gyakoriság tekintetében átlaggal és standard deviációval fejeztük ki, minden egyéb más változót százalékban adtunk meg. A reprezentativitás vizsgálatára független t-próbát és Chi-négyzet tesztet alkalmaztunk. A Chi-négyzet tesztet

vagy Fisher-teszteket a kategorikus változók közötti kapcsolat feltárására használtuk az eseménymarányok függvényében. Bináris logisztikus regressziót végeztünk a klinikailag fontos prediktív tényezők kimenetelének azonosítására. Minden számítást az R statisztikai szoftverplatform segítségével végeztünk (80).

4. EREDMÉNYEK

4.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózásban szenvedő betegek hosszútávú gyógyszeres bélmentő terápiájának vizsgálata

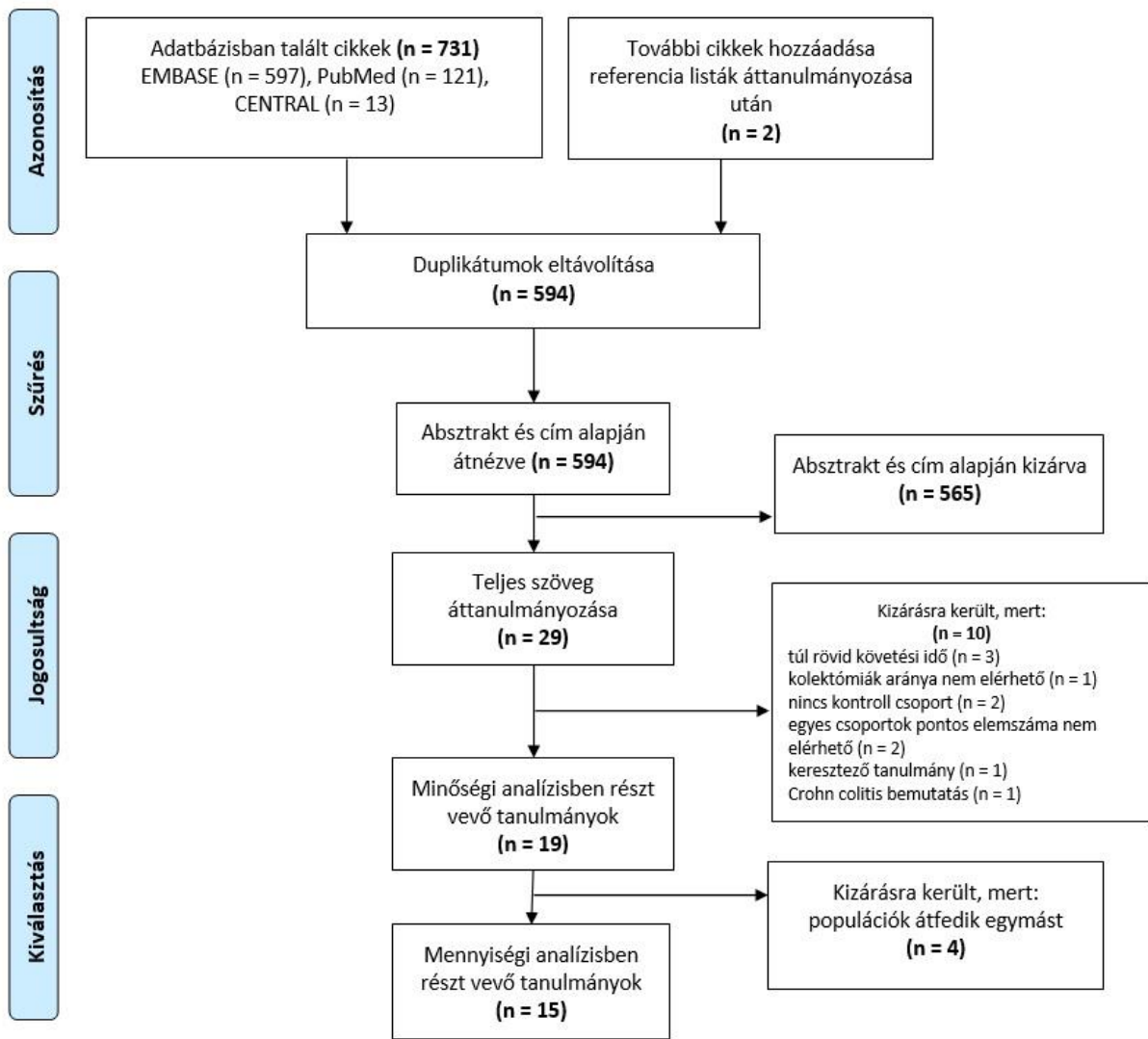
4.1.1. Heveny, súlyos, szteroid refrakter kólitisz ulcerózás betegek kiválasztása

Keresési stratégiánkkal összesen 731 publikációt azonosítottunk a 4 vizsgált adatbázisból, további kettőt pedig a talált cikkek referencia listájából (81, 82). A duplikátumok kizárása után 594 tanulmány maradt, amik közül 565-öt kizártunk cím és absztrakt alapján. Az így maradó 29 tanulmány teljes szövegét áttanulmányoztuk, és további 10-et kizártunk az alábbi okok miatt: 3 tanulmány csak rövid távú adatokat tartalmazott (83-85), egy nem tartalmazta a kolektómiák arányát és időzítését (82), kettő pedig nem kontrollált vizsgálat volt (86, 87). További két tanulmányban nem közölték a CYS-nal és IFX-bal kezelt betegek számát (88, 89), egyben a betegek mindkét terápiában részesültek (90), egyben pedig Crohn-kólitisz betegek is szerepeltek (91). Így 19 tanulmány maradt, azonban további négyet szintén kizártunk a valószínűsíthetően átfedő betegpopuláció miatt (56, 92-94). Végül 15 tanulmány maradt, ami minden kritériumnak megfelelt és így a metaanalízisbe beválogatásra került (66) (3. ábra).

4.1.2 A betegpopuláció karakterisztikája

A beválogatott tanulmányok és betegek jellemzőit az 1. táblázat mutatja.

Az általunk elemzett tanulmányokat 2004 és 2018 között publikálták, és a követési idő legalább 1 évtől 10 évig terjedt. A 15-ből három volt RCT (57, 81, 95), a többi 12 tanulmány kohorsz vizsgálat volt (96-107). Összesen 1607 szteroid refrakter ASUC betegből állt a populációnk, amelyből 879 (54,7%) CYS és 728 (45,3%) beteg pedig IFX kezelésben részesült. A definíció meghatározására legtöbbször a Truelove és Witts kritériumokat, illetve a Lichtiger és a Mayo pontszámokat használták (51, 54, 108). Három tanulmány csak konferencia absztrakt formában volt elérhető (81, 105, 107).



3. ábra A szelekció folyamatábrája (PRISMA)

n: darabszám

1. táblázat: Beválogatott tanulmányok és betegek karakterisztikája

| Szerző, év | Gyógyszeres kezelés (betegek száma) | Kor (évek) | Férfi (%) | Kiterjedt kólitisz (%) | Egyidejű gyógyszerelés | Fenntartó terápia | AE | SAE | Mortalitás | ASUC definíciója |
|---|--|-------------------------|-----------|------------------------|---------------------------------|-------------------|-----|-----|------------|-------------------------------|
| Randomizált, kontrollált vizsgálatok | | | | | | | | | | |
| Laharie, 2017 ^a | IFX (55): 5 mg/kg 0., 2., és 6. héten | 36 (26-51) ^b | 28 (51%) | 31 (55%) | AZA 7. napon kezdődött | AZA | 17* | 5* | 0 | Lichtiger pontszám >10 + Mayo |
| | CYS (60): 2 mg/kg/nap iv. 1 hétig, majd 4 mg per os 3 hónapig | 39 (26-50) ^b | 13 (22%) | 34 (60%) | AZA 7. napon kezdődött | AZA | 10* | 7* | 2 | |
| Scimeca, 2012 ^{a**} | IFX (17): 5 mg/kg 0., 2., és 6. héten | 39±12 ^c | NA | 13 (77%) | előző terápia: AZA/MP, szteroid | AZA | NA | 1 | 1 | Truelove & Witts |
| | CYS (13): 5 mg/kg/nap per os | 39±15 ^c | NA | 11 (85%) | előző terápia: AZA/MP, szteroid | AZA | NA | 0 | 0 | |
| Williams, 2016 ^{**} | IFX (135): 5 mg/kg 0., 2., és 6. héten | 39,3±15,5 ^c | 89 (66%) | 53 (39%) | AZA/6-MP 4. héten kezdődött | AZA/6-MP + IFX | 16 | 21 | 3 | Truelove & Witts + Mayo |
| | CYS (135): 2 mg/kg/nap iv. 1 hétig, majd 5,5 mg/kg per os 3 hónapig | 39,8±15 ^c | 81 (60%) | 62 (46%) | AZA/6-MP 4. héten kezdődött | AZA/6-MP | 10 | 25 | 0 | |
| Obszervációs vizsgálatok | | | | | | | | | | |
| Croft, 2013 ^a | IFX (37): 5 mg/kg egyszeri dóziszú infúzió | 26 (20-43) ^b | 15 (41%) | 27 (73%) | AZA/6-MP/MTX | AZA/6-MP/MTX | 0 | 0 | 0 | Truelove & Witts |
| | CYS (43): 4 mg/kg (1999-2003), 2 mg/kg (2003-2007), iv. 7 napig, majd per os 3 hónapig | 28 (20-37) ^b | 26 (60%) | 32 (74%) | AZA/6-MP/MTX | AZA/6-MP/MTX | 2 | 0 | 0 | |
| Daperno, 2004 ^d | IFX (6): 5 mg/kg 0. és 2. héten | NA | NA | NA | szteroid | AZA | NA | 1 | 0 | Truelove & Witts |
| | CYS (15): 5 mg/kg/nap per os | NA | NA | NA | szteroid | AZA | NA | 3 | 0 | |
| Dean, 2012 ^d | IFX (19): 5 mg/kg, max. 5 infúzió | 25 (16-85) ^b | 11 (58%) | 10 (53%) | AZA | AZA/6-MP/MTX | 4 | 0 | 0 | NA |
| | CYS (19): 2 mg/kg/nap klinikai válaszig, majd per os | 31 (15-56) ^b | 12 (39%) | 9 (47%) | AZA | AZA | 8 | 0 | 0 | NA |
| Duijvis, 2016 ^d | IFX (22): 5 mg/kg iv. 0., 2. és 6. héten | 35.5±15.4 ^c | 14 (64%) | 10 (45%) | AZA/6-MP/meszalazin | IFX | NA | NA | NA | Mayo pontszám |
| | CYS (33): 2 mg/kg/nap iv. klinikai válaszig, majd per os 3 hónapig | 37.7±13.6 ^c | 17 (52%) | 17 (52%) | AZA/6-MP/meszalazin | AZA/6-MP | NA | NA | NA | |

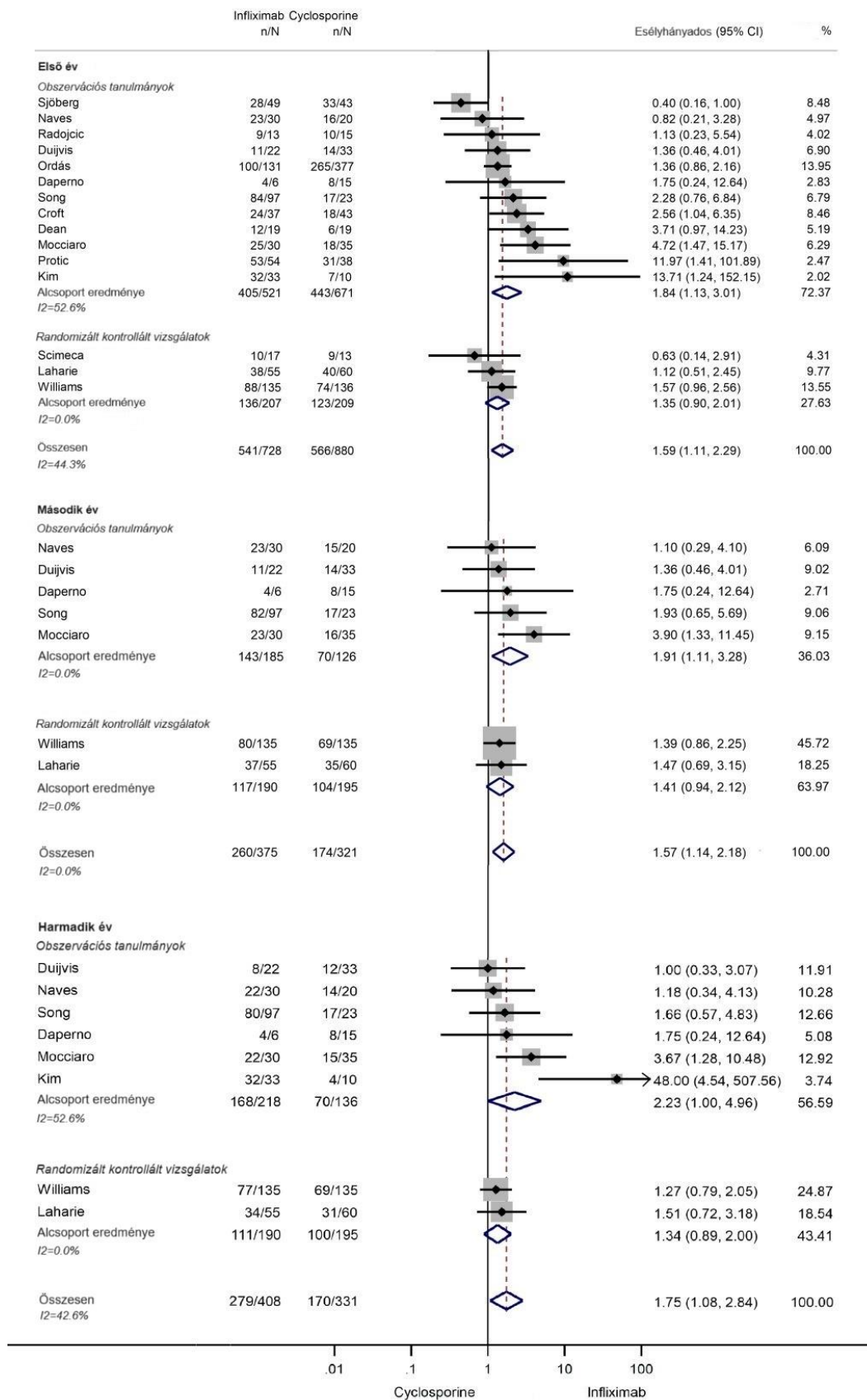
| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|-----------|----------|----------------|-----------|----|----|----|---|
| Kim, 2015 ^d | IFX (33): 5 mg/kg iv. 0., 2. és 6. héten | 44 (15-71) ^b | 25 (76%) | 12 (36%) | AZA | AZA + IFX | NA | 1 | NA | Nemzetközi kritériumok |
| | CYS (10): 2 mg/kg iv. klinikai válaszig, majd AZA | 56 (22-72) ^b | 3 (30%) | 8 (80%) | AZA | AZA | NA | 1 | NA | |
| Mocciaro, 2012 ^d | IFX (30): 5 mg/kg iv. 0., 2. és 6. héten | 37±16.6 ^c | 15 (50%) | 20 (67%) | AZA | AZA | 6 | 0 | 0 | Truelove & Witts + Lichtiger pontrendszer |
| | CYS (35): 2 mg/kg/nap iv., ha reagált, per os-ra váltás 14 nap után (5 mg/kg) | 34.9±13.7 ^c | 15 (43%) | 29 (83%) | AZA | AZA | 1 | 0 | 0 | |
| Naves, 2014 ^d | IFX (30): 5 mg/kg iv. 0., 2. és 6. héten | 38 (27-56) ^b | 30 (100%) | 21 (70%) | AZA/6-MP | IFX | NA | 1 | 0 | Montreal súlyossági pontrendszer |
| | CYS (20): 2-4 mg/kg | 42 (30-50) ^b | 13 (65%) | 14 (70%) | AZA | AZA | NA | 0 | 0 | |
| Ordás, 2017 ^d | IFX (131): 5 mg/kg iv. 0., 2. és 6. héten | 40 (13-83) ^b | 76 (58%) | 91 | AZA | AZA | NA | 38 | 2 | Nemzetközi kritériumok |
| | CYS (377): 2-4 mg/kg, majd per os 5-10 mg/kg | 36 (9-83) ^b | 217 (58%) | 295 | NA | AZA | NA | 66 | 9 | |
| Protic, 2014 ^d | IFX (54): 5 mg/kg iv. 0., 2. és 6. héten | 39 (16-90) ^b | 47 (87%) | 49 (65%) | NA | IFX | 15 | 3 | 0 | Truelove & Witts + Lichtiger pontrendszer |
| | CYS (38): 2-4 mg/kg iv. 7 napig, majd per os 5 mg/kg | | | | AZA | AZA | 21 | 1 | 0 | |
| Radojcic, 2014 ^{d**} | IFX (13): NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | CYS (15): NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |
| Sjöberg, 2012 ^d | IFX (49): 5 mg/kg egyszeri dózisú infúzió | 38 (17-60) ^b | 30 (61%) | 42 (44%) | AZA/6-MP/5-ASA | AZA/6-MP | 17 | 0 | 0 | Truelove & Witts |
| | CYS (43): 4 mg/kg 7 napig, majd per os 4 mg 18 hétig | 32 (17-72) ^b | 21 (49%) | 30 (70%) | AZA/6-MP | AZA/6-MP | 14 | 0 | 0 | |
| Song, 2018 ^{d**} | IFX (97): NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Truelove & Witts + Mayo |
| | CYS (23): NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |

^a: prospektív tanulmány; ^b: medián + interkvartilis tartomány (IQR); ^c: átlag ± SD (standard deviáció, standard deviation); ^d: retrospektív tanulmány; AE: adverz esemény (adverse event); SAE: súlyos adverz esemény (serious adverse event); ASUC: heveny, súlyos kólitisz ulceróza (acute severe ulcerative colitis); IFX: infliximab; CYS: ciklosporin; AZA: azatioprin; 6-MP: 6-merkaptopurin; MTX: metotrexát; iv.: intravénás; NA: nincs adat *: adatok Laharie 2012-es tanulmánya alapján; **: csak absztrakt formájában elérhető

A legtöbb vizsgálatban a standard 2 mg/ttkg/nap intravénás CYS-sémát alkalmazták, orális CYS-t csak két vizsgálatban alkalmaztak remisszió indukcióra (81, 97). Az orális CYS párhuzamos bevezetése után az AZA fenntartó terápiát minden vizsgálatban folytatták. Az IFX standard 5 mg/ttkg dózisát többszöri intravénás infúzióban (0., 2. és 6. héten) kapták a betegek az indukciós protokollnak megfelelően. Csak két tanulmány számolt be egyetlen IFX infúzióról (96, 106). Az IFX-kezelt csoportokban az AZA volt a leggyakrabban alkalmazott fenntartó gyógyszer, bár a legújabb vizsgálatok folytatták az IFX adását (57, 99, 100, 102, 104). Mivel az RCT-kben végzett hosszú távú követés során nem álltak rendelkezésre a biztonságossági adatok, metaanalízisünkben a CYSIF-vizsgálatot (95), valamint az eredeti vizsgálatban közölt nemkívánatos eseményeket használtuk fel (56).

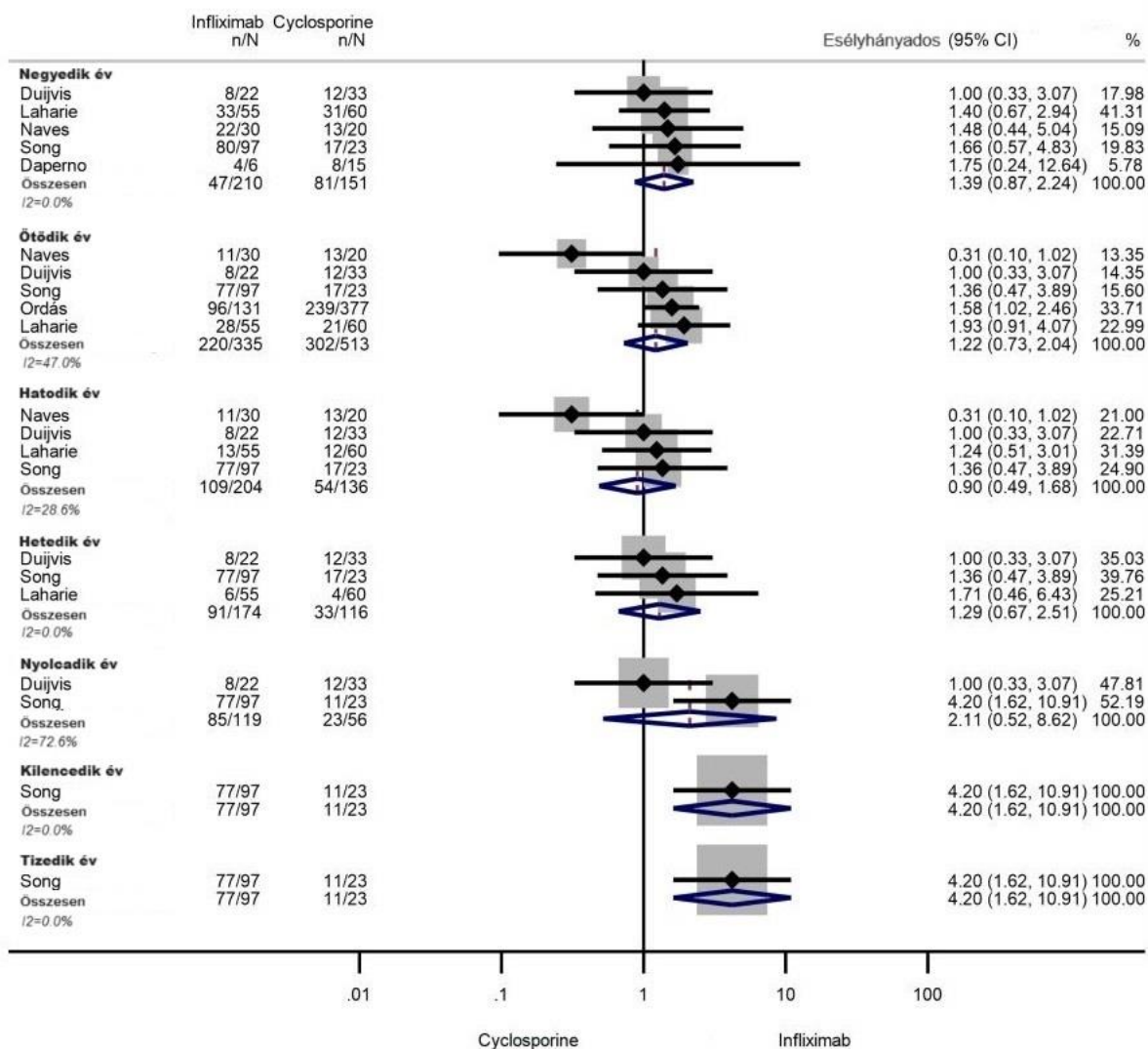
4.1.3 Hosszútávú kolektómia mentes túlélés

Az 1, 3, 5 és 10 éves kolektómia mentes túlélési arányról összesen tizenöt, nyolc, öt és egy darab tanulmány számolt be. Az első három évben a kolektómia mentes túlélési arány magasabb volt IFX-bal kezelt betegeknél, mint a CYS-nal kezeltéknél (OR=1,59, 95% CI: 1,11-2,29, $p=0,012$ az első évben; OR=1,57, 95% CI: 1,14-2,18, $p=0,006$ a második évben, valamint OR=1,75, 95% CI: 1,08-2,84, $p=0,024$ a harmadik évben, közepes heterogenitás mellett a vizsgálatokban $I^2=44,3\%$, $p=0,033$; $I^2=0,0\%$, $p=0,74$ és $I^2=42,6\%$, $p=0,093$) (4. ábra).



4. ábra A kolektómia mentes túlélés esélyaránya az első, a második és a harmadik évben szteroid refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában infliximab és ciklosporin kezelés mellett

A követés negyedik évétől kezdve nem találtunk szignifikáns különbséget a kolektómia mentes arányban a két kezelési csoport között (5. ábra).

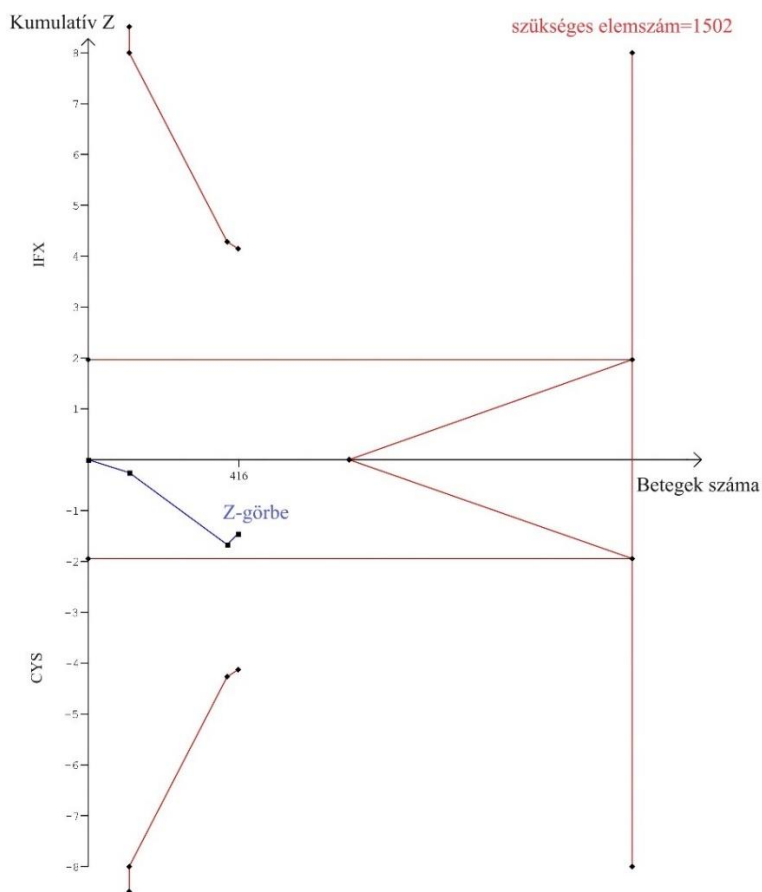


5. ábra A kolektómia mentes túlélés esélyaránya infliximab és ciklosporin kezelést követő 4-10 évben szteroid-refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában

Kilenc és tíz éves követés után csak egy kisebb, retrospektív vizsgálat maradt az elemzésben, ahol a kolektómia mentes túlélés magasabb volt IFX alkalmazásakor, mint a CYS esetében (107).

Az RCT-k adatainak elkülönítése azonban azt mutatta, hogy a szignifikáns eltérés csak az obszervációs vizsgálatok bevonásával volt látható (obszervációs vizsgálatok esetében OR=1,84, 95% CI: 1,13-3,01, $p=0,015$ az első évben; OR=1,91, 95 % CI: 1,11–3,28, $p=0,020$

a második évben; és $OR=2,23$, 95% CI: 1,00–4,96, $p=0,049$ a harmadik évben; RCT-k esetében $OR=1,35$, 95% CI: 0,90-2,01, $p=0,143$ az első évben; $OR=1,41$, 95% CI: 0,94–2,12, $p=0,096$ a második évben; és $OR=1,34$, 95% CI: 0,89–2,00, $p=0,157$ a harmadik évben) (4. ábra). A heterogenitás jelentős maradt az obszervációs vizsgálatokból származó elemzésben, de elhanyagolható volt, ha kizárólag az RCT-eket vettük figyelembe (az első évben rendre $I^2=52,6\%$, $p=0,016$ és $I^2=0,0\%$, $p=0,466$). A TSA elemzés azt mutatta, hogy az egy éves kolektómia mentes túlélés elemszáma kevés, mivel nem lépte át a rajzolt határokat, és nem érték el a szükséges információ mennyiséget. Az elemzés szerint legalább 1502 betegre lenne szükség a végső következtetés levonásához, míg a jelenlegi elemzésben csak 416 beteg szerepelt (6. ábra).



6. ábra Az egy éves kolektómia mentesség kockázatainak TSA eredménye

Az 1502 betegből álló szükséges mintanagyságot $\alpha = 0,05$ és $\beta = 0,02$ (80%-os teljesítmény) segítségével becsültük meg. A megszerkesztett kumulatív Z-görbe (kék) és a kétoldali $Z = 1,96$ keresztezése hagyományosan szignifikáns eredményt ad. A megbízható elemszám igazolásához át kell lépni a TSA határokat (piros). Az egy éves kolektómia mentes arány esetén a kumulatív Z-görbe (kék) nem lépte át a hagyományos határt, és sem a TSA határt, sem a szükséges mintaméret-vonalat nem lépte túl.

Szigorú és következetes osztályozásunk alapján az 1, 3, 5 és 10 éves kolektómia mentes túlélési arányok GRADE evidencia minősége alacsonynak bizonyult az RCT-k alcsoportjaiban, és nagyon alacsonynak, ha nem randomizált vizsgálatokat is bevontak (2. táblázat).

4.1.4 Esetleges adverz események

Hét tanulmány értékelt az AE-eket (56, 57, 96, 98, 101, 104, 106). 67 (18,1%) mellékhatást jelentettek CYS esetén és 72-t (18,9%) IFX esetén. Az események összesített OR értéke 0,93 (95% CI: 0,45-1,92, $p=0,847$), amely nem mutat szignifikáns különbséget a csoportok között (7. ábra).

Nyolc tanulmány számolt be SAE-ről, például oportunistá fertőzésekről, szepsziszről, anafilaxiás reakcióról, hepato- és nefrotoxicitásról (56, 57, 81, 97, 100, 102-104) (7. ábra). 103 (15,5%) SAE-t jelentettek CYS és 71-et (15,3%) IFX esetén. A SAE-k aránya nem emelkedett IFX esetén a CYS-hoz képest (OR=1,27, 95% CI: 0,86-1,89, $p=0,236$); bár az obszervációs vizsgálatok alcsoport-analízisében az IFX magasabb SAE-vel társult (OR=1,80, 95% CI: 1,17-2,79, $p=0,008$) (97, 100, 102-104). A három RCT-ben azonban nem lehetett statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni a két csoport között (OR=0,81, 95% CI: 0,47-1,41, $p=0,461$), az adatok homogénnek bizonyultak ($I^2=0,0\%$, $p=0,712$; $I^2=0,0\%$, $p=0,781$ és $I^2=7,2\%$, $p=0,374$) (57, 81, 95).

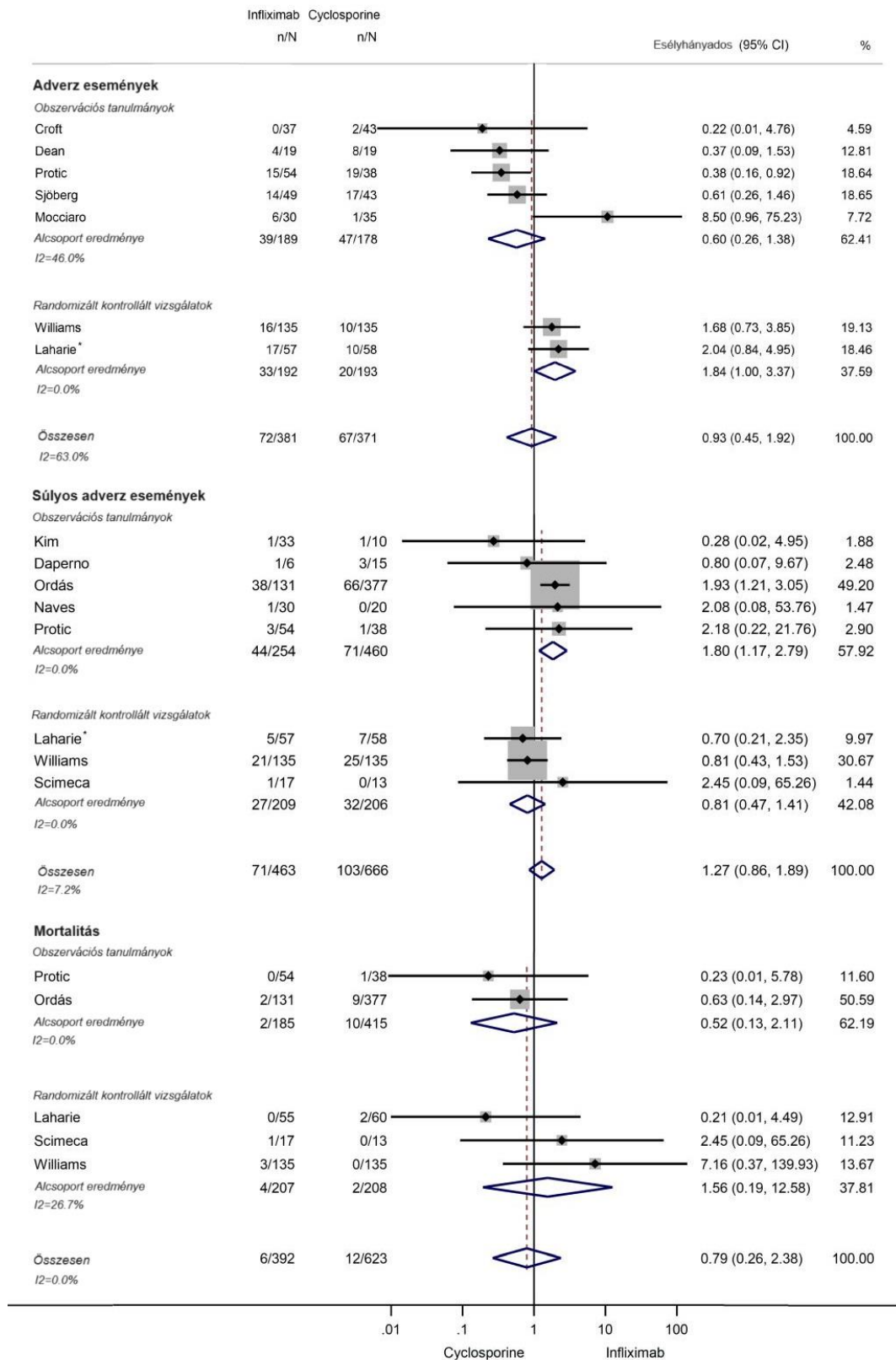
A TSA alatti AE-k kockázatának kumulatív Z-görbéje elérte, de nem lépte át a határt (8. ábra). A bevont résztvevők száma ($n=385$) nem érte el a szükséges elemszámot ($n=749$), a kumulatív Z-görbe sem lépte át a szükséges határt. A SAE TSA eredménye azt mutatta, hogy az RCT-k elemzésében a betegek száma nem érte el a szükséges elemszámot (9. ábra).

2. táblázat: Evidencia minőség megállapítása (GRADE)

| Vizsgált kimenetel | Tanulmány típusa | Torzítás értékelés | Következetlenség | Közvetettség | Pontatlanság | Publikációs hibák | Egyéb (fejlesztő tényezők*) | Evidencia minősége |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|--|-----------------------------|-------------------------|
| Kolektómia mentes arány az 1. évben | nem randomizált tanulmány (n=12) (alacsony minőség) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | RCT (n=3) (magas minőség) | adatok alacsony/nem ismert hibakockázatú tanulmányokból | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | alacsony ●●○○ |
| Kolektómia mentes arány a 3. évben | nem randomizált tanulmány (n=6) (alacsony minőség) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | közepes heterogenitás ($I^2 > 60\%$) (-1) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | RCT (n=2) (magas minőség) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | alacsony ●●○○ |
| Kolektómia mentes arány az 5. évben | nem randomizált tanulmány (n=4) (alacsony minőség) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | közepes heterogenitás ($I^2 > 60\%$) (-1) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | RCT (n=1) (magas minőség) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | alacsony ●●○○ |

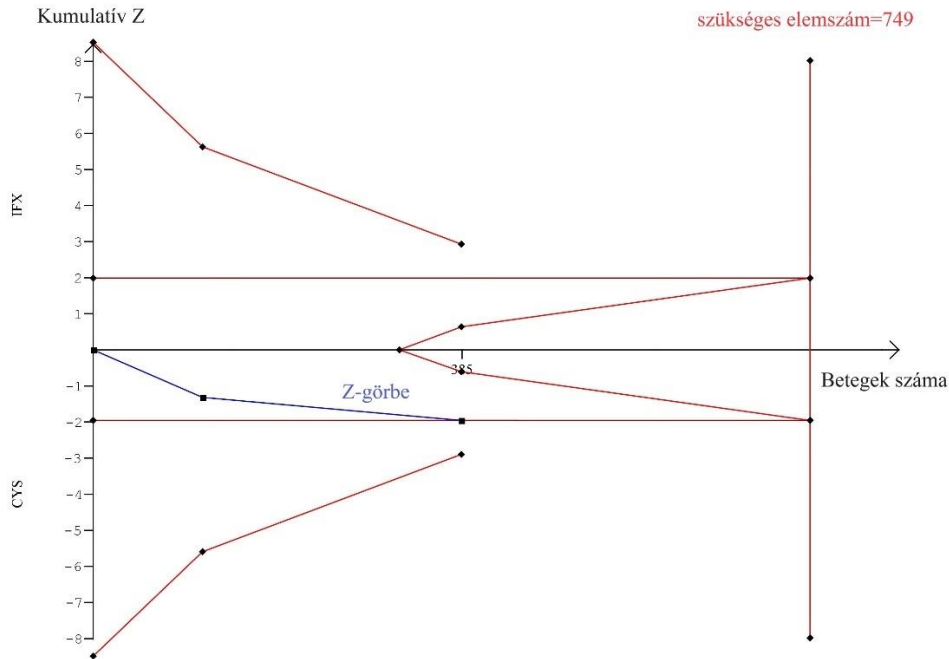
| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|--|---|---|--|--|-------|----------------------|
| Kolektómia mentes arány a 10. évben | nem randomizált tanulmány (n=1) (alacsony minőség) (10. évben nem volt RCT) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | NA | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Adverz események | nem randomizált tanulmány (n=5) (alacsony minőség) | adatok alacsony/magas hibakockázatú tanulmányokból (-1) | közepes heterogenitás ($I^2 > 60\%$) (-1) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | RCT (n = 2) (magas minőség) | adatok alacsony hibakockázatú tanulmányokból | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | alacsony ●●○○ |
| Súlyos adverz események | nem randomizált tanulmány (n=5) (alacsony minőség) | adatok alacsony/nem ismert hibakockázatú tanulmányokból (-1) | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | RCT (n=3) (magas minőség) | adatok alacsony/nem ismert hibakockázatú tanulmányokból (-1) | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | alacsony ●●○○ |
| Mortalitás | nem randomizált tanulmány (n=2) (alacsony minőség) | adatok alacsony/magas hibakockázatú tanulmányokból (-1) | alacsony heterogenitás ($I^2 = 0\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | nagyon alacsony ●○○○ |
| | RCT (n=3) (magas minőség) | adatok alacsony/nem ismert hibakockázatú tanulmányokból (-1) | alacsony heterogenitás ($I^2 > 40\%$) | a tanulmány bizonyíthatóan nem korlátozóbb, mint a PICO formula | kis elemszám (kevesebb, mint 400 beteg) (-1) | eredmények kis elemszámú tanulmányokból (-1) | nincs | alacsony ●●○○ |

*: beleértve a nagy elemszám hatását (large effect), a dózisválaszt és a valószínűsíthető zavaró tényezők hiányát, NA: nincs adat

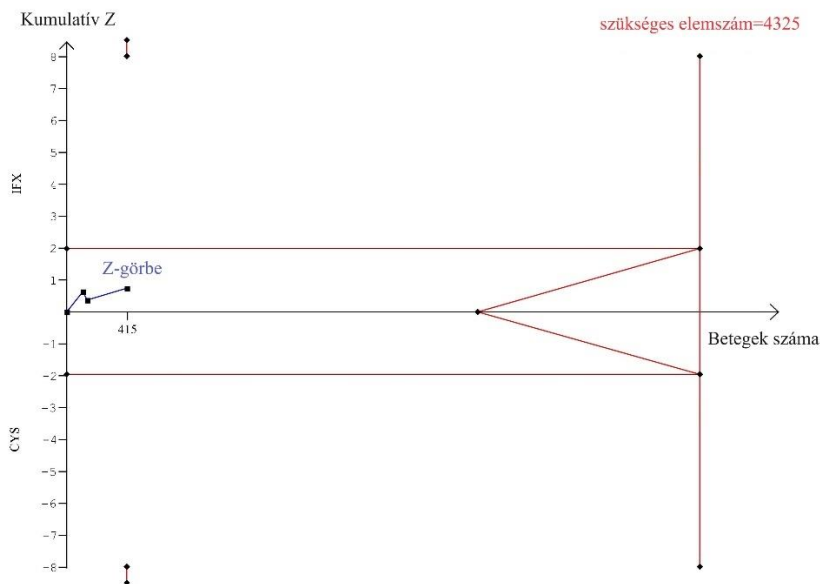


*: Laharie 2012-es tanulmányából gyűjtve

7. ábra Az adverz, súlyos adverz események és a mortalitás esélyarányainak összehasonlítása infliximab és ciklosporin kezelésben szteroid refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában



8. ábra Az adverz események kockázatának TSA eredménye. A szükséges mintanagyságot $\alpha=0,05$ és $\beta=0,02$ (80%-os teljesítmény) értékekkel számítottuk ki. Bár a kumulatív Z-görbe (kék) elérte a TSA határt, nem lépte át. A résztvevők száma (385) nem érte el a szükséges elemszámot (749) és a kumulatív Z-görbe sem lépi át a szükséges határt.



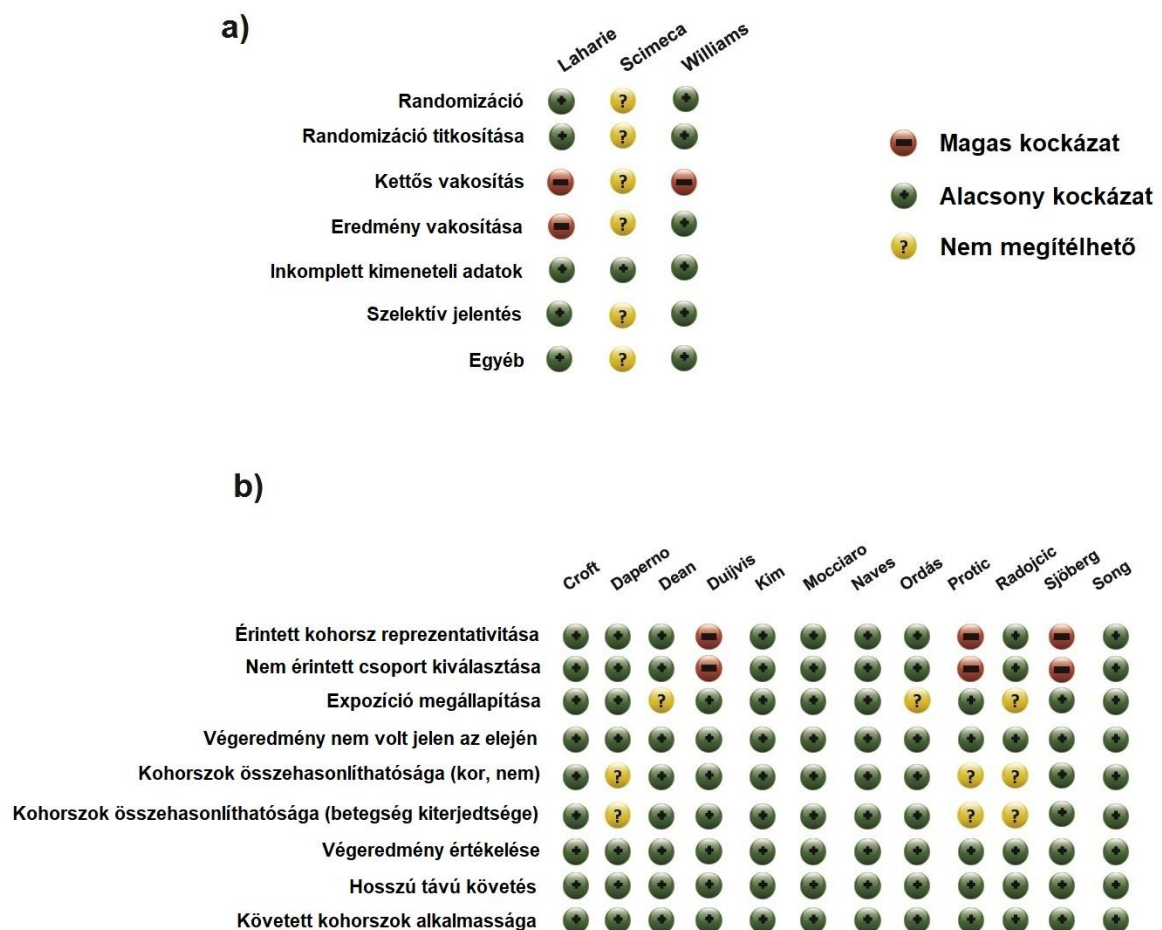
9. ábra A súlyos adverz események kockázatainak TSA eredménye. A szükséges mintanagyságot $\alpha = 0,05$ és $\beta = 0,02$ (80%-os teljesítmény) alapján számítottuk ki. A kumulatív Z-görbe (kék) nem lépte át a szükséges határt (piros), és nem érte el a szükséges elemszámot (4325 beteg). Nem áll rendelkezésre elég információ az evidencia jelentőségére vonatkozóan.

A mortalitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a kezelési csoportok között (OR=0,79, 95% CI: 0,26-2,38, $p=0,678$; $I^2=0,0\%$, $p=0,411$) (57, 81, 95, 103, 104) (7. ábra).

A biztonságossági eredmények GRADE értékelése alacsony minőségű bizonyítékot mutatott az RCT-elemzéseknél, és nagyon alacsony minőségű bizonyítékot a nem randomizált vizsgálatok esetében (2. táblázat).

4.1.5 A torzítás, hiba lehetőség kockázata

A bevont tanulmányok torzítási kockázatának értékelését a 10. ábra mutatja.



10. ábra A torzítás kockázata (a) randomizált kontrollált vizsgálatokban és (b) nem randomizált vizsgálatokban

Az RCT-k közül Williams és Laharie tanulmányai tartalmazták a legalacsonyabb torzítási kockázatot (57, 95). Mivel nyílt kísérletekről volt szó, a résztvevők és a személyzet

nem volt vakosítva; Williams tanulmányában azonban az eredményértékelés vak maradt. Mivel Scimeca és munkatársai tanulmánya csak konferencia absztrakt formában jelent meg, szinte minden részt „nem megítélhető” kockázatként jelöltük meg (81).

Az obszervációs vizsgálatok közül Croft, Kim, Mocciaro, Naves és Song tanulmányai bírtak a legalacsonyabb torzítási kockázattal (96, 100-102, 107), Protic tanulmánya bizonyult a legmagasabb kockázatúnak (104). Az érintett kohorsz reprezentativitását és a nem érintett kohorsz kiválasztását több vizsgálatban is magas kockázatúnak ítéltük meg. Daperno, Protic és Radojic tanulmányaiban nem végeztek összehasonlítást a csoportok között az életkor, a nem és a betegség kiterjedtsége tekintetében (97, 104, 105).

4.2. Proton pumpa gátló szedés és relapszus összefüggésének vizsgálata vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél

4.2.1 Vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegek kiválasztása proton pumpa gátló szedés függvényében

2016 és 2018 között 240 beteg kapott engedélyt Magyarországon a VDZ-kezelésre. A betegkiválasztás során 130 beteget zártunk ki a hiányzó PPI adatok alapján, további 2 beteget pedig endoszkópos és CDAI alpontszámok hiánya miatt. Így a kohorszunkban 108 beteg maradt a PPI-használatra vonatkozó adatokkal történő végső elemzéshez (2. ábra).

A VDZ–PPI kohorszban 46 (43%) betegnél diagnosztizáltak CD-t és 62-nél (57%) UC-t (3. táblázat). Az átlagos életkor a diagnózis pillanatában 41 ± 17 év volt. A betegek mindössze 15%-a volt aktív dohányzó (3. táblázat).

3. táblázat A vedolizumab kohorsz klinikai jellemzői

| | n |
|------------------------|-------------|
| Nem | 108 |
| férfi | 44 (41%) |
| nő | 64 (59%) |
| Kor | 108 |
| átlag (SD) | 41 (17) |
| medián (IQR) | 39 (26, 54) |
| Dohányzás | 108 |
| nem | 92 (85%) |
| igen | 16 (15%) |
| UC vagy CD | 108 |
| CD | 46 (43%) |
| UC | 62 (57%) |
| Szteroid szedés | 108 |
| nem | 25 (23%) |
| igen | 83 (77%) |
| PPI szedés | 108 |
| nem | 48 (44%) |
| igen | 60 (56%) |

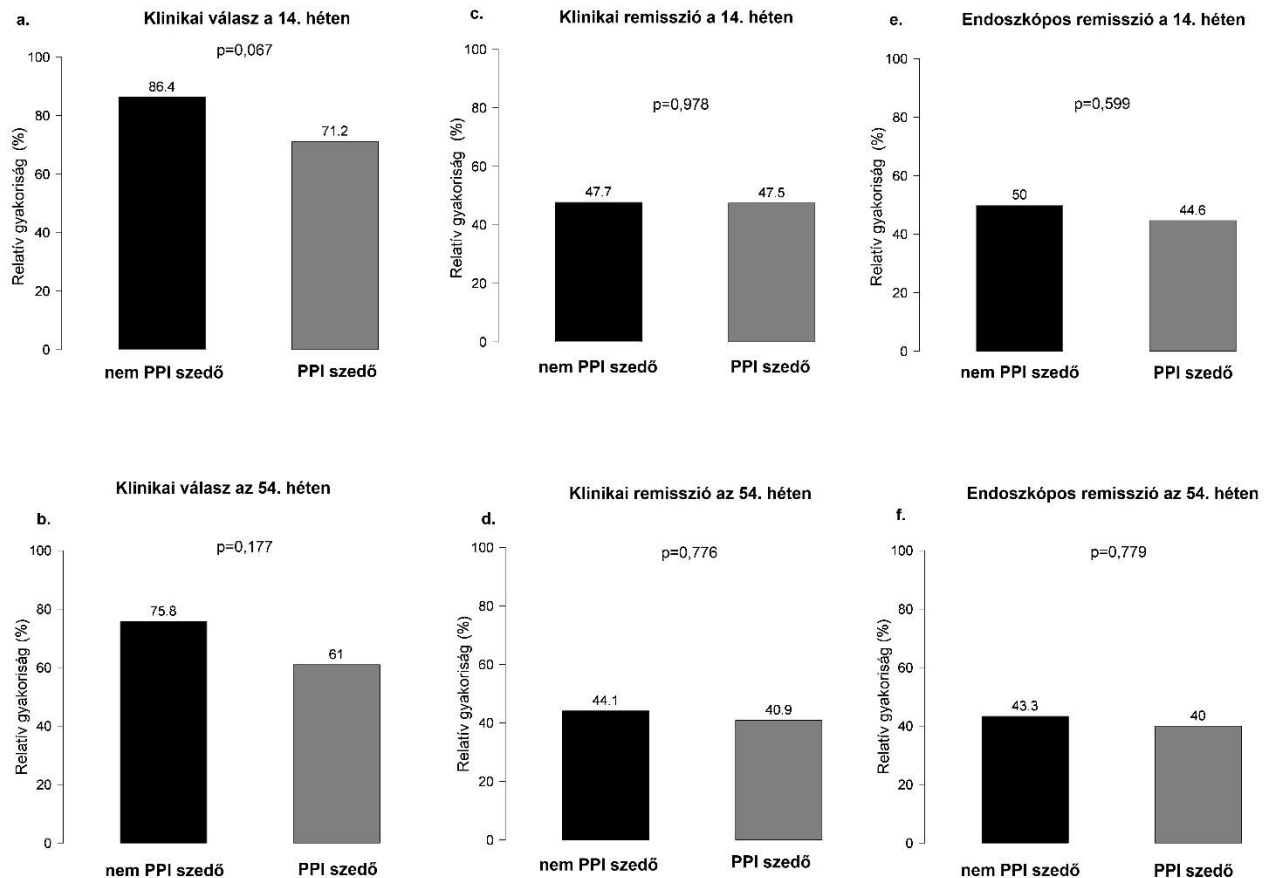
n: darabszám; IQR: interkvartilis tartomány; SD: standard deviáció

A 14. héten 105 és 100 beteg rendelkezett megfelelő adatokkal a klinikai remisszió/válasz és az endoszkópos remisszió tekintetében. Az 54. héten 75 klinikai választ adó, 79 klinikai remisszióban és 71 endoszkópos remisszióban lévő betegről álltak rendelkezésre adatok.

4.2.2 Vedolizumab és proton pumpa gátló kezelésben részesült betegek vizsgálatának eredményei

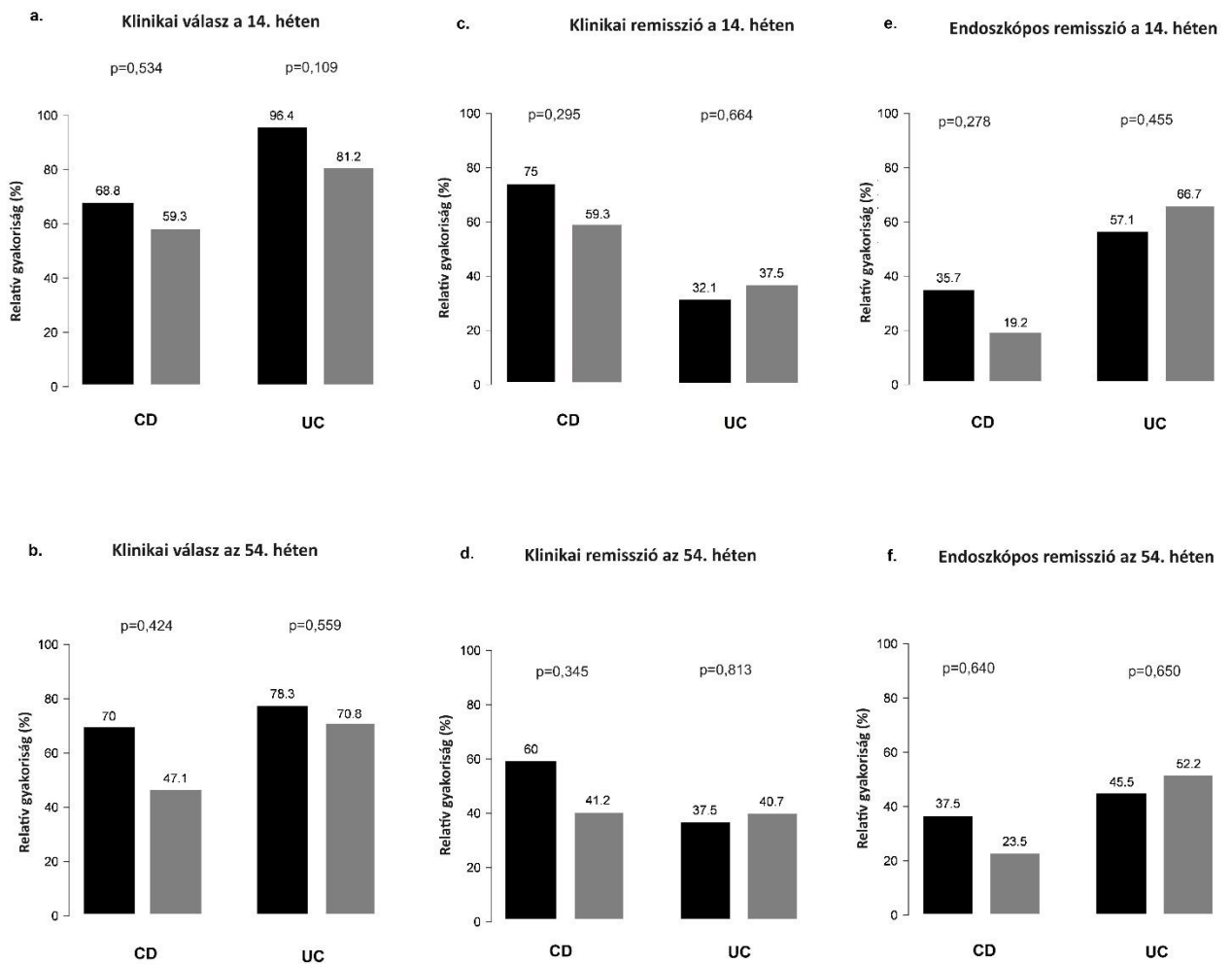
Kohorszunkban 60 (56%) beteg szedett PPI-t, és 48 (44%) nem kapott gyomorsavcsökkentőt. A betegeknek felírt PPI 47 esetben pantoprazol (78%), 7-ben esomeprazol (12%), és 1-1 esetben omeprazol és lansoprazol (2-2%) volt, illetve 4 betegnél (6%) nem volt elérhető adat a PPI típusáról. A PPI használat indikációinak feltárása során az alábbi eredményeket kaptuk: 9 esetben GERD miatt, 42 esetben fekélymegelőzés céljából szedték a betegek, azonban 9 esetben nem találtunk egyértelmű indikációt. Összességében a betegek 77%-a használt egyidejűleg szteroidot.

A 14. és az 54. heti klinikai és endoszkópos remisszió tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a PPI-t használók és a nem használók között a VDZ-terápia során (11. ábra).



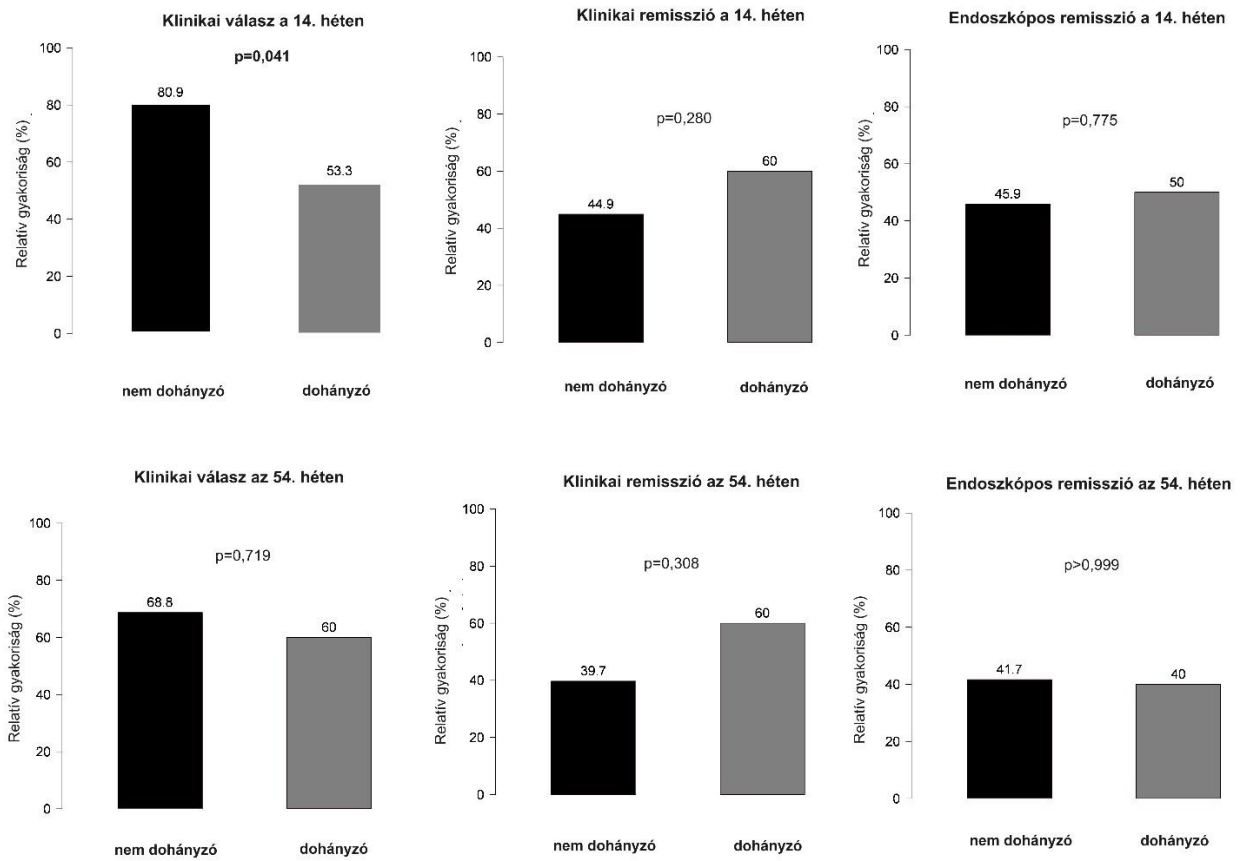
11. ábra A klinikai válasz, valamint a klinikai és endoszkópos remisszió főbb eredményei a proton pumpa gátlót használók és nem használók között vedolizumab terápia során. (a,b) Klinikai válasz a 14. és 54. héten PPI-t használóknál és nem használóknál; (c,d) Klinikai remisszió a 14. és 54. héten a PPI-t használóknál és nem használóknál; (e,f) Endoszkópos remisszió a 14. és 54. héten a PPI-t használóknál és nem használóknál.

A CD és UC alcsoportokat külön elemezve szintén nem mutatkozott különbség a két vizsgálati csoport között (12. ábra).

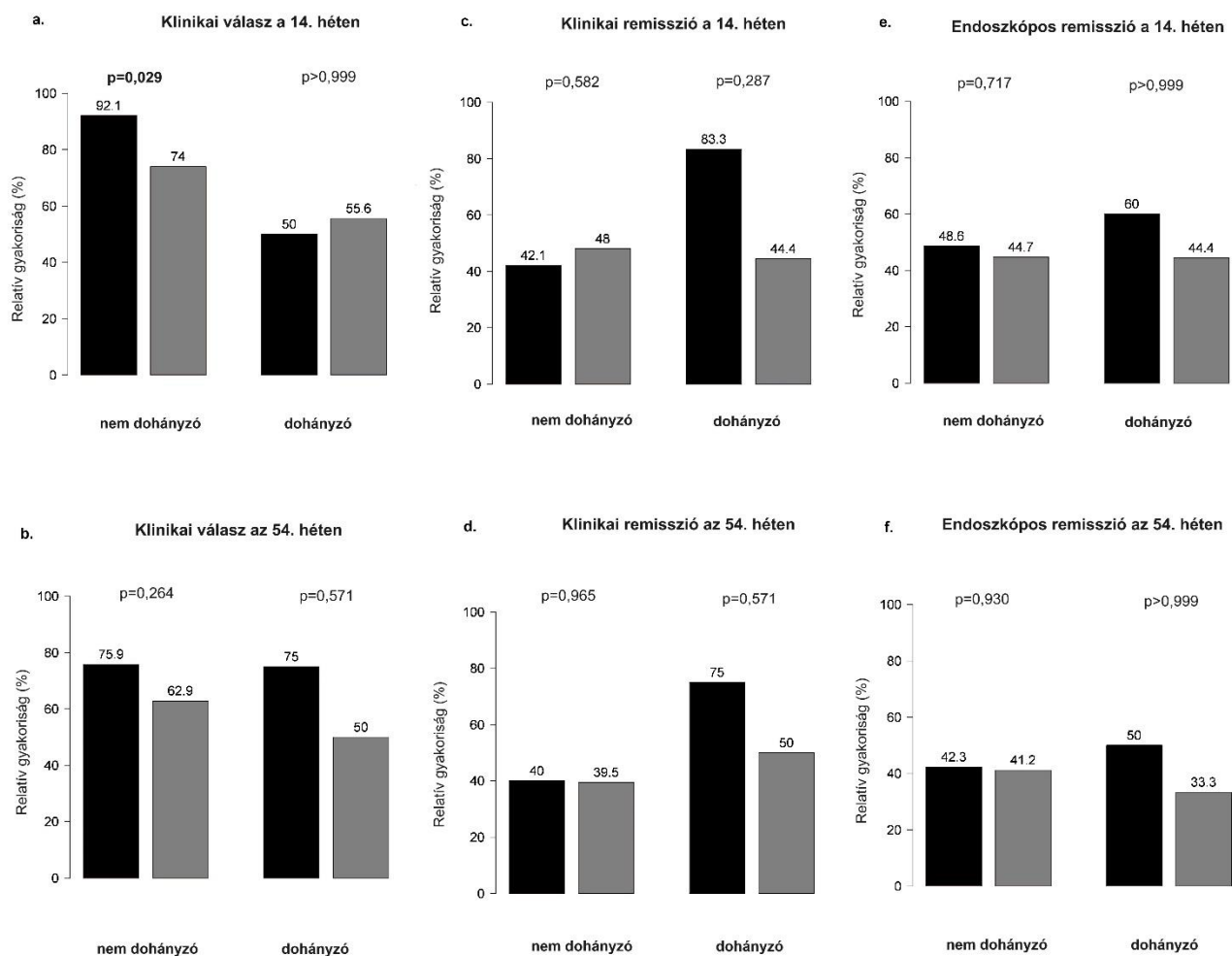


12. ábra Klinikai válasz, klinikai és endoszkópos remissziós eredmények a proton pumpa gátlót használók és nem használók körében a vedolizumab terápia során Crohn-betegségben és kólitisz ulcerózában. (a,b) Klinikai válasz CD és UC csoportokban PPI alkalmazásával és anélkül; (c,d) Klinikai remisszió CD és UC csoportokban PPI alkalmazásával és anélkül; (e,f) Endoszkópos remisszió CD és UC csoportokban PPI használatával és anélkül; **fekete oszlop:** PPI nélküli betegek; **szürke oszlop:** PPI-t szedő betegek.

A VDZ-kezelt nem dohányzó IBD-s betegeknél azonban szignifikánsan nagyobb arányban alakult ki klinikai válasz a 14. héten, mint a dohányzó betegeknél (13. ábra), különösen azoknál, akik nem kaptak PPI-t, összehasonlítva az egyidejűleg PPI-kezelésben részesülő betegekkel (81% vs. 53%, $p=0,041$ és 92% vs. 74%, $p=0,029$) (14. ábra).



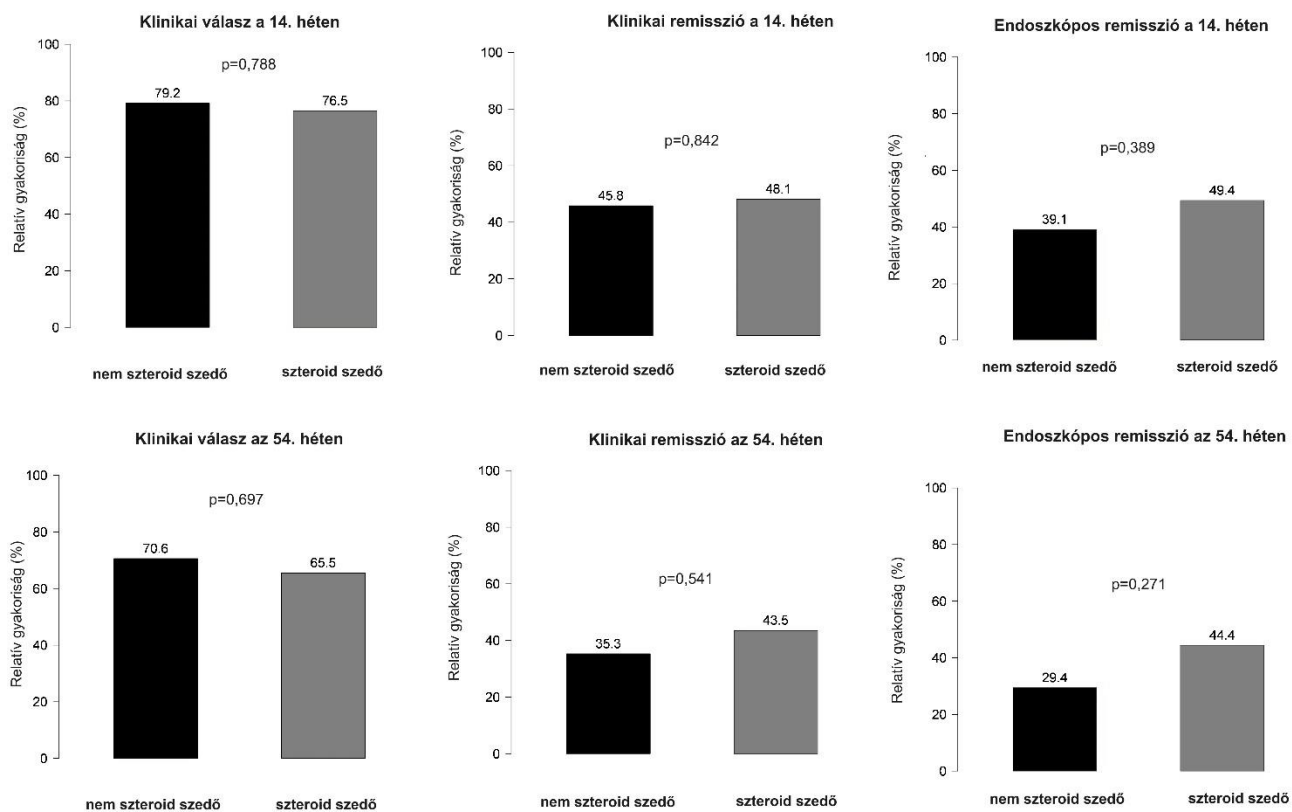
13. ábra A dohányzás hatása a klinikai válaszra, a klinikai és endoszkópos remisszió kimenetelére vedolizumabbal kezelt betegeknél



14. ábra A proton pumpa gátló terápia hatása vedolizumabbal kezelt dohányosok és nem dohányzók esetében. (a,b) Klinikai válasz a 14. és 54. héten; (c,d) Klinikai remisszió a 14. és 5. héten; (e,f) Endoszkópos remisszió a 14. és 54. héten; **fekete oszlop:** PPI nélküli betegek; **szürke oszlop:** PPI-t szedő betegek.

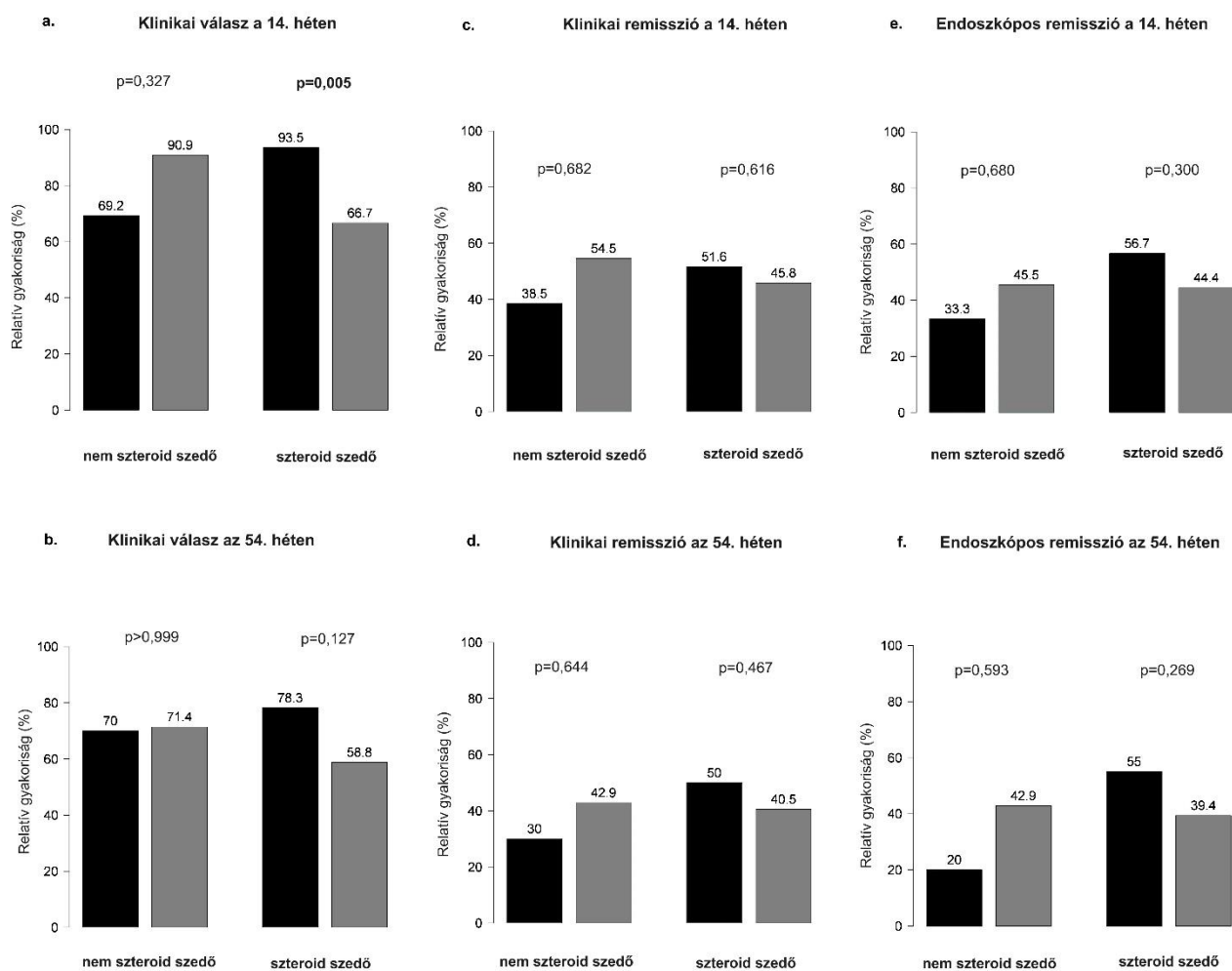
Egyéb szignifikáns különbséget nem találtunk a dohányzók és a nem dohányzók között a PPI-használatot illetően.

A szteroid szedést vizsgálva összességében nem találtunk szignifikáns különbséget a 14. és 54. héten a vizsgált fő kimeneteli végpontokban (15. ábra).



15. ábra Szteroid szedés hatása a klinikai válaszra, a klinikai és endoszkópos remisszió kimenetelére vedolizumabbal kezelt betegeknél

A szteroid kezelésben részesülő betegeket tovább bontva PPI szedés alapján, a PPI kezelésben nem részesült betegek nagyobb arányban értek el klinikai választ a 14. héten, mint a PPI kezelésben részesülő betegek (95% vs. 67%, $p=0,005$) (16. ábra).



16. ábra A szteroid-kezelt betegek együttes proton pumpa gátló szedéssel rétegzett vizsgálata. (a,b) Klinikai válasz a 14. és 54. héten; (c,d) Klinikai remisszió a 14. és 5. héten; (e,f) Endoszkópos remisszió a 14. és 54. héten; **fekete oszlop:** PPI nélküli betegek; **szürke oszlop:** PPI-t szedő betegek.

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A gyulladásoz bélbetegségek a globálisan egyre növekvő incidenciac miatt napjainkban különös jelentőséggel bírnak a gasztroenterológián belül. A gyógyszeres terápia kapcsán növekvő ismeretanyag és tapasztalat is számos kérdést vet fel. Kólitisz ulcerózás betegeknel a heveny, súlyos relapszus életveszélyes állapotot jelent, ami az esetek egy részében teljes vastagbél eltávolításhoz vezethet. Ennek elkerülése érdekében bélmentő terápiként CYS vagy IFX alkalmazásáról állnak rendelkezésre biztató adatok, azonban a hosszútávú kimenetel tekintetében nagy beteganyagból származó összehasonlító adat még nem áll rendelkezésre. Szintén fontos kérdés a PPI-ok alkalmazása és interakciója biológiai terápiával IBD-s betegek esetében, mivel a PPI-ok az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Az új biológiai terápiákkal kapcsolatban, mint például a bélszelektív VDZ, még nem végeztek elemzést.

Tudományos munkámban elsőként a heveny, súlyos kólitisz ulcerózás betegek bélmentő terápiaját vizsgáltam. Az ASUC egy életet veszélyeztető állapot, amit tercier centrumokban multidiszciplináris ellátás keretében szükséges kezelni. Azoknál a betegeknel, akiknel az első vonalbeli parenterális szteroid terápia hatástalan, bélmentő gyógyszeres terápiként CYS vagy IFX adható. Az egy éves követésre több tanulmányt is találunk a szakirodalomban (58), azonban hosszabb távú eredmények nem állnak rendelkezésre. Metaanalízisünkben hosszú távú (1 évnél hosszabb) eredményekkel rendelkező RCT-eket és obszervációs tanulmányokat vizsgáltunk. Az eredmények az első három évben szignifikánsan nagyobb kolektómia mentes arányt mutattak IFX alkalmazása mellett, azonban ez az eredmény a negyedik évtől nem volt tapasztalható. Emellett megvizsgáltuk az eredményeket a bevont tanulmányok típusa alapján is, külön az RCT-eket és az obszervációs vizsgálatokat. Ez alapján az obszervációs vizsgálatokban volt csak észlelhető szignifikáns eltérés az IFX vonatkozásában, a randomizált vizsgálatokban nem. A másodlagos végpontok elemzése során, úgymint az AE, SAE és mortalitás, nem találtunk szignifikáns eltérést a két gyógyszer között.

ASUC-ban az elsővonalban alkalmazott intravénás szteroid kezelés sikerességének megítélésére több index is létezik, amelyek különböző objektív paramétereket vesznek figyelembe (109). Ezek a prediktív tényezők a korai multidiszciplináris ellátást segítik azáltal, hogy esetleges szteroid refrakteritás esetén időben, előre gondolkodva tudunk továbblépni (110, 111). Az Oxford/Travis kritériumok szerint, ha a szteroid kezelés harmadik napján még mindig több, mint 8 a napi székletek száma, vagy a CRP értéke több, mint 45 mg/l, akkor 85%

a valószínűsége, hogy hatástalan lesz a szteroid terápia és kolektómia lesz indokolt (109). A Lindgren pontrendszer szintén a harmadik szteroid terápiás napot tartja „vízválasztónak”. A napi székletek száma és a CRP paramétereket veszi figyelembe egy képlet alapján (napi székletek száma + 0,14 x CRP) (112). A Ho index már több tényezőt vesz figyelembe: a radiológiailag leírt disztendált kolont, a felvételtkor albumin szintet, és a kórházi bennfekvés első három napján vett átlag székletek számát pontozza, és meghatározott pontszám felett 85%-os szenzitivitással és 75%-os specificitással mondja meg, hogy a beteg szteroid refrakter lesz (113). Az Oxford és Ho pontrendszerek összehasonlító elemzése során Lynch és munkatársai nem találtak klinikailag releváns különbséget (114). Habár több tanulmány is megkérdőjelezte ezeknek a prediktív indexeknek a klinikai alkalmazhatóságát, megfelelő egyéb pontrendszer továbbra sincs, ami pontosan tudná megjósolni az esetleges kolektómiát ASUC-ban szenvedő betegnél (109).

A másodvonalbeli terápiaként adott IFX hatásosságáról számos tanulmányt találunk, azonban nem minden beteg reagál IFX kezelésre. A súlyosan károsodott bélnyálkahártyán keresztüli IFX vesztés következtében a vérben alacsonyabb IFX szint mutatható ki. Brandse és munkatársai ezen elv mentén vizsgálták azt, hogy a székletben mért IFX magas szintje mennyire korrelál a beteg IFX-refrakteritásával (115). Az IFX non-responder betegeknél szignifikánsan magasabb volt a kimutatható székletben IFX koncentráció az első infúzió utáni napon, mint a gyógyszerre jól reagáló betegeknél (115). Mindezek alapján megfontolandó az emelt indukciós dózis adása (5 mg/ttkg helyett 10 mg/ttkg) ASUC esetén. Erre vonatkozóan azonban szintén ellentmondó eredményeket találunk a szakirodalomban. Dotan és munkatársai elemezték, hogy milyen beteg paraméterek befolyásolják az IFX hatásosságát ASUC esetén (116). Az alacsony albumin szint és a magas testtömeg hajlamosíthat IFX-refrakteritásra, ezért ezen betegeknél magasabb indukciós dózis javasolható (116). Egy átfogó metaanalízis több, mint 200 beteg vizsgálata során azonban nem talált szignifikáns különbséget az emelt indukciós IFX dózis és a csökkent kolektómia ráta között (117).

Az elvégzett metaanalízisünk erőssége, hogy nagy betegszámú populációt vizsgál, és ez az első, amely hosszú távú, 10 éves követésről is beszámol. Az evidencia minőségét minden kimenetel esetében a GRADE módszer alapján végeztük, illetve TSA elemzést is végeztünk. Ez alapján elmondható, hogy az egy éves kolektómia mentesség vizsgálatánál még esetünkben sem elegendő az esetszám, legalább 1502 beteg bevonása szükséges a biztonságosabb adatok közzétételéhez. Az AE és SAE TSA elemzése során szintén azt az eredményt kaptuk, hogy további, nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek, az AE-kenél legalább 749, a SAE-kenél pedig legalább 4325 beteg bevonására lenne szükség.

Megemlítendő ugyanakkor, hogy metaanalízisünk számos limitációval rendelkezik. A bevont tanulmányok nagy része nem randomizált, retrospektív vizsgálat. Emellett a fenntartó terápia alkalmazása nem volt egységes a tanulmányokban, így ez is befolyásolhatta a kapott eredményeket. Az RCT-k közül kettőben találunk egyes betegeknél dokumentált „terápiaváltást” IFX-ról CYS-ra, illetve fordítva harmadik vonalbeli terápiaként. Ez szintén befolyásolhatta a gyógyszer hatását és a hosszú távú kimenetelt. Konferencia absztraktot is bevontunk, ami miatt sok esetben hiányos információt találtunk, ami növelheti az esetleges hibák esélyét. A PROSPERO-ban kezdetben regisztrált kutatási tervtől eltértünk annyiban, hogy nem csak öt éves időintervallumban vizsgáltuk a hosszú távú kimeneteleket, hanem tíz év elteltével is. Végül, az AE és a SAE nem voltak mindenhol egyértelműen definiálva (67).

Az IBD-s betegek helyesen megválasztott gyógyszeres terápiája során felmerül a kérdés, hogy milyen interakciók jönnek létre a biológiai terápia mellé adott egyéb gyógyszerek alkalmazásakor. A világon az egyik leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak a PPI-ok, amelyek hosszú távú szövődményei az utóbbi évtizedekben egyre inkább előtérbe kerültek. A magyar VDZ regiszter post hoc analízisünkben azt találtuk, hogy bizonyos alcsoportokban befolyásolhatja a VDZ-bal elért remissziót a PPI szedése. A VDZ-bal és PPI-jal kezelt, nem dohányzó betegeknél kisebb valószínűséggel alakult ki klinikai válasz a 14. héten, mint a PPI-t nem szedő betegeknél. Ezenkívül a 14. héten kevesebb klinikai választ figyeltünk meg azoknál a szteroidot szedő betegeknél, akik PPI-t is alkalmaztak.

Korábbi tanulmányok is megerősítették, hogy PPI alkalmazása IBD-ben szenvedő betegeknél nem kedvező hatást eredményezhet, amely feltételezhetően a csökkent savtermeléssel függ össze. Shah és munkatársai a több tízezer beteget felölelő eset-kontroll tanulmányukban azt találták, hogy az IBD asszociált hospitalizáció vagy műtét rizikója szignifikánsan emelkedett PPI-t és hisztamin 2 receptor antagonistát (H2RA) szedő betegeknél (118). H2RA szedőknél csak CD betegeknél tudtak szignifikáns eltérést kimutatni, PPI szedőknél pedig CD és UC betegeknél egyaránt (118). Az összefüggések hátterében más tanulmányok is a csökkent savtermelés okára világítanak rá, mivel az eltérő hatásmechanizmusú H2RA mellett is hasonló eredményeket találunk a szakirodalomban. Egy nagy, több ezer beteget vizsgáló kohorsz tanulmányban a H2RA alkalmazása duplájára növelte a kórházi felvétel rizikóját, főleg CD betegeknél (119).

Az utóbbi években egyre több tanulmány vizsgálta a savszekréció gátló szedés melletti biológiai terápia hatásosságát és az elért remissziós rátát. Egy metaanalízisben Lu és munkatársai arra az eredményre jutottak, hogy a PPI szedés összefügg az IFX kezelt betegeknél

a remissziós ráta csökkenésével (65). Öt randomizált, kontrollált vizsgálat elemzésével több, mint ezer beteget vontak be a tanulmányba. A vizsgálat alatt a 30. és az 54. héten is szignifikánsan alacsonyabb remissziós arányt kaptak PPI-t szedő betegekben, mint a PPI-t nem szedő betegekbenél.

A savszekréció gátlók szedésével összefüggő kedvezőtlen eredmények okát a mikrobiom elemzésével érthetjük meg jobban. A csökkent savtermelés megváltoztatja a bél mikrobiom összetételét és csökkenti a baktériumfajok diverzitását (120). A PPI-ok hosszútávú alkalmazásának során a mikrobiom diverzitása csökken, a gyomorban megnövekedett pH miatt enterális fertőzések, például Clostridium fertőzés alakulhat ki.

Ezen okok miatt a PPI-ok rutinszerű alkalmazása profilaktikusan még szteroid-kezelt betegnél is megfontolandó. Evidencia egyelőre nem található erről a szakirodalomban, azonban egyértelmű indikáció hiányában mindenképpen számba kell venni a „cost-benefit” arányt a gyógyszer felírásakor, tekintettel a PPI-ok számos ismert hosszútávú szövődményére. Az angol nemzeti egészségügyi ajánlás (National Health Service) szerint szteroid mellé PPI alkalmazás csak akkor javasolt, ha a betegnél gasztrointesztinális vérzés szempontjából magas rizikó fennáll (121). Ilyen tényezők például az idős életkor, korábbi gasztrooduodenális fekély és szövődményei, súlyos komorbiditás és egyéb gyógyszeres terápia megléte, mint az antikoaguláns vagy rendszeres nem-szteroid gyulladáscsökkentők szedése. Ha a betegnél nem állnak fenn ezek a tényezők, akkor „gyomorvédő” terápia nélkül is alkalmazható szteroid kezelés (121). IBD esetében betegeink általában a fiatalabb korosztályba tartoznak, jellemzően 20-30 éves korosztályba, akik az előbb említett rizikótényezőkkel csak ritkán rendelkeznek.

A dohányzás a CD jól ismert rizikófaktora, a relapszus kockázatát és a posztoperatív rekurrencia megjelenését egyértelműen növeli (122). Dohányzó betegekben egy egyértelmű mintázat mutatható ki a mikrobiomban a diverzitás csökkenésben (123). Feltételezzük, hogy a dohányzás és a PPI-ok okozta mikrobiális változások együttes hatása érvényesülhet VDZ-kezelés során IBD-ben. A dohányzás abbahagyása hozzájárulhat a betegség jobb kimeneteléhez.

Post hoc analízisünk erőssége, hogy valós kohorszból nyertük az adatokat. Emellett ez az első tanulmány, ami a PPI kezelés hatásáról számol be VDZ-bal kezelt IBD-s betegekben.

Kutató munkánk néhány gyengeségét is meg kell említenünk. A relatíve kis elemszám miatt a statisztikában előfordulhat torzítás. A post hoc adatelemzés miatt a PPI-használat egyértelmű indikációja (pl. gasztroprotekción, gasztroözofageális reflux betegség) és a felső gasztrointesztinális tünetek nem voltak megfelelően rögzíthetők.

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy IBD-s beteganyagon végzett munkánkkal segítséget nyújthatunk a mindennapi gyakorlatban a megfelelő terápia kiválasztásában. Különösen nehéz feladat az ASUC kezelése és a helyes terápia megválasztása a megfelelő időben, a kolektómia elkerülése érdekében. A gyógyszerinterakciók elemzésével pedig rámutattunk arra, hogy az indikáció nélkül adott, ártalmatlannak tartott PPI kezelés hátráltathatja a biológiai kezelés hatékonyságát. A PPI-ok hosszú távú alkalmazása mellékhatás kialakulásához vezethet, ezért felírás előtt mindig gondos mérlegelés és egyértelmű indikáció meghatározása javasolt.

6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- Vizsgálatunkban elsőként összesítettük az ASUC-ban szenvedő betegek hosszú távú kolektómia mentes túlélésére vonatkozó adatait bélmentő kezelésként alkalmazott CYS és IFX vonatkozásában.
- RCT-k és obszervációs vizsgálatok együttes elemzése esetén az első három évben a kolektómia mentes túlélési arány magasabb volt IFX kezelt betegeknél, mint a CYS kezeltéknél, amely különbség a negyedik évtől megszűnt. A csak RCT-kből származó adatok elemzése esetén nem találtunk egyértelműen szignifikáns különbséget a CYS és IFX alkalmazása között ASUC-ban a hosszú távú kimenetelt tekintve.
- Az AE, SAE és a mortalitás sem mutattak különbséget az IFX és a CYS bélmentő kezelések esetében ASUC-ban szenvedő betegeknél.

További, nagy betegszámú vizsgálatokra van szükség, hogy az IFX és a CYS másodvonalbeli bélmentő kezelések vonatkozásában ajánlást tudjunk megfogalmazni valamelyik gyógyszer javára.

- Kohorsz vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a PPI-t használók és a nem használók között a VDZ-terápia során a 14. és az 54. heti klinikai és endoszkópos remisszió tekintetében.
- Alcsoportelemzés során azonban a VDZ-kezelt IBD-s betegeknél a konkomittáns PPI terápia negatívan befolyásolta a klinikai választ a dohányzók és a szteroidot szedők körében.
- Eredményeink alapján PPI alkalmazása nem javasolt rizikó faktorial nem rendelkező szteroid szedő IBD-s betegeknél.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Kata Szemes, Alexandra Soós, Péter Hegyi, Nelli Farkas, Adrienn Erős, Bálint Erőss, Emese Mezősi, Zsolt Szakács, Katalin Márta, Patrícia Sarlós. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jan 21;6:338.

Q1, IF: 3,9

Kata Szemes, Nelli Farkas, Zoltán Sipos, Renáta Bor, Anna Fábián, Zoltán Szepes, Klaudia Farkas, Tamás Molnár, Eszter Schäfer, Tamás Szamosi, Ágnes Salamon, Áron Vincze, Patrícia Sarlós. Co-administration of proton pump inhibitors may negatively affect the outcome in inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Biomedicines* 2024, 12(1), 158.

Q1, IF: 4,7 (2022)

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: **8,6**

Kumulatív impakt faktor: **44,185**

Citáció: **245**

7.2. Egyéb közlemények

Patrícia Sarlós, **Kata Szemes**, Péter Hegyi, András Garami, Imre Szabó, Anita Illés, Margit Solymár, Erika Pétervári, Áron Vincze, Gabriella Pár, Judit Bajor, József Czimmer, Orsolya Huszár, Péter Varju, Nelli Farkas. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J. Crohns Colitis*. 2018 Mar 28;12(4):489-498. Review. **Q1/D1, IF:7,82**

Dohos Dóra, Erős Adrienn, **Szemes Kata**, Sarlós Patrícia. Közös felelősség a gyulladásoos bélbetegség diagnosztikájában és kezelésében. Mikor utaljuk a gyulladásoos bélbetegséggel kezelt beteget biológiai terápia centrumba?, *Orv. Hetil.* 2021; 162(33): 1311–1317. **Q4, IF: 0,70**

Anita Illés, Nelli Farkas, Péter Hegyi, András Garami, Imre Szabó, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, József Czimmer, **Kata Szemes**, Áron Vincze. Is Heller myotomy better than balloon dilation? A meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017 Jun;26(2):121-127. **Q3, IF: 1,96**

Imre Szabó, Róbert Mátics, Péter Hegyi, András Garami, Anita Illés, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, Dóra Mosztbacher, Katalin Márta, **Kata Szemes**, Kata Csekó, Bálint Kóvári, Zoltan Rumbus, Áron Vincze. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017 Dec;26(4):395-402. **Q3, IF: 1,96**

Dániel Pécsi, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Márta Balaskó, József Czimmer, András Garami, Anita Illés, Dóra Mosztbacher, Gabriella Pár, Andrea Párniczky, Patrícia Sarlós, Imre Szabó, **Kata Szemes**, Ákos Szűcs, Áron Vincze. Transpancreatic sphincterotomy has a higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy - a meta-analysis. *Endoscopy*. 2017 Sep;49(9):874-887. **Q1, IF: 6,6**

Márton Benke, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Benedek Tinusz, Patrícia Sarlós, Bálint Eröss, **Kata Szemes**, Nóra Vörhendi, Zsolt Szakács, Ákos Szűcs. Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Levels Cannot Predict the Surgical Resectability of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res.* 2022 May 10;28:1610266. **Q2, IF: 2,8**

Bálint Bérczi, Gellért Gerencsér, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Gábor Veres, Judit Bajor, László Czopf, Hussain Alizadeh, Zoltán Rakonczay, Éva Vigh, Bálint Eröss, **Kata Szemes**, Zoltán Gyöngyi. Association between AIRE gene polymorphism and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep.* 2017 Oct 26;7(1):14096. **Q1, IF: 4,1**

Judit Bajor, Zsolt Szakács, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Anita Illés, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Ákos Szűcs, József Czimmer, **Kata Szemes**, Orsolya Huszár, Péter Varjú, Áron Vincze. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Feb 14;14(2):e0212329. **Q1, IF: 2,7**

Katalin Márta, Anikó Nóra Szabó, Dániel Pécsi, Péter Varjú, Judit Bajor, Szilárd Gódi, Patrícia Sarlós, Alexandra Mikó, **Kata Szemes**, Mária Papp, Tamás Tornai, Áron Vincze, Zsolt Márton, Patrícia A. Vincze, Erzsébet Lankó, Andrea Szentesi, Tímea Molnár, Roland Hágendorn, Nándor Faluhelyi, István Battyáni, Dezső Kelemen, Róbert Papp, Attila Miseta, Zsófia Verzár, Markus M. Lerch, John P. Neoptolemos, Miklós Sahin-Tóth, Ole H. Petersen, Péter Hegyi; Hungarian Pancreatic Study Group. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ Open.* 2017 Sep 14;7(9):e015874. **Q1, IF: 2,4**

Katalin Márta, Nelli Farkas, Imre Szabó, Anita Illés, Vincze Á, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, József Czimmer, Dóra Mosztbacher, Andrea Párniczky, **Kata Szemes**, Dániel Pécsi, Péter Hegyi. Meta-analysis of early nutrition: the benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 20;17(10):1691. **Q1, IF: 3,2**

7.3. Idézhető absztraktok jegyzéke

Szemes Kata, Vincze Áron. Calprotectin vizsgálat differenciál diagnosztikai értéke kórelőzmény nélküli betegekben. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 4, Supplementum 1 / June 2018.

Patrícia Sarlós, **Kata Szemes**, Péter Hegyi, Áron Vincze, Nelli Farkas. Therapy-specific risk for thrombosis in inflammatory bowel disease. Meta-analysis. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 4, Supplementum 1 / June 2018.

Dániel Pécsi, Nelli Farkas, Péter Hegyi, József Czimmer, Anita Illés, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Imre Szabó, **Kata Szemes**, Áron Vincze. Trans-pancreatic sphincterotomy has higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy – a meta-analysis. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 3, Supplementum 1 / June 2017.

Anita Illés, Péter Hegyi, András Garami, Nelli Farkas, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, József Czimmer, Imre Szabó, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, **Kata Szemes**, Áron Vincze. Heller myotomy is better than balloon dilation? – a meta-analysis. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 3, Supplementum 1 / June 2017.

Szemes Kata, Farkas Nelli, Bor Renáta, Fábrián Anna, Szepes Zoltán, Farkas Klaudia, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Schäfer Eszter, Szamosi Tamás, Zsigmond Ferenc, Salamon Ágnes, Vincze Áron, Sarlós Patrícia. A proton pumpa gátlók nem befolyásolják a terápiás választ vedolizumabbal kezelt gyulladásoos bélbetegekben. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 8, Supplementum 1 / June 2022.

8. KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

Szemes Kata, Vincze Áron. Iatrogén bélperforáció endoszkópos ellátása. Fialtal Gasztroenterológusok Munkacsoportja, XII. Kongresszus, Balatonalmádi, 2017.04.17-19; Pécsi Tudományegyetem, Tanulságos Esetek Fóruma, 2017; Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LIX. Vándorgyűlése, Bükfürdő, 2017

Szemes Kata, Palkovics András, Hágendorn Roland, Bajor Judit, Sarlós Patrícia, Czimmer József, Gódi Szilárd, Pár Gabriella, Kelemen Dezső, Vereczkei András, Vincze Áron. Gasztrointesztinális vérzések interdiszciplináris ellátása. Fialtal Gasztroenterológusok Munkacsoportja, XIII. Kongresszus, Balatonalmádi, 2018.03.23-25.

Szemes Kata, Vincze Áron. Calprotectin vizsgálat differenciál diagnosztikai értéke kórelőzmény nélküli betegekben. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 60. Nagygyűlése, Siófok, 2018.06.02-05.

Szemes Kata, Baracs József, Lengyel Zsuzsanna, Minier Tünde, Vincze Áron, Bajor Judit, Sarlós Patrícia. Crohn-betegséghez társuló peristomalis pyoderma gangrenosum kezelése. Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Colon Szekció 2018. évi Tudományos Ülése, Pécs, 2018.03.02-03.

Szemes Kata, Sarlós Patrícia. Evidenciákon alapuló döntések colitis ulcerosás beteg kapcsán Fialtal Gasztroenterológusok Munkacsoportja, XIV. Kongresszus, Balatonalmádi, 2019.03.29-31.

Szakács Zsolt, **Szemes Kata**, Bajor Judit. Itt a tumor, hol a tumor? A diagnosztika nehézségei. Fialtal Gasztroenterológusok Munkacsoportja, XIV. Kongresszus, Balatonalmádi, 2019.03.29-31.

Szemes Kata, Baracs József, Vincze Áron, Sarlós Patrícia. Akut gasztrointesztinális vérzés diagnosztikai nehézségei. Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Colon Szekció 2021. évi Tudományos Ülése, Hajdúszoboszló, 2021.09.10-11.

Szemes Kata, Farkas Nelli, Bor Renáta, Fábián Anna, Szepes Zoltán, Farkas Klaudia, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Schäfer Eszter, Szamosi Tamás, Zsigmond Ferenc, Salamon Ágnes, Vincze Áron, Sarlós Patrícia. A proton pumpa gátlók nem befolyásolják a terápiás választ vedolizumabbal kezelt gyulladásos bélbetegekben. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 64. Nagygyűlése, Siófok, 2022.06.10-13.

Szemes Kata, Sarlós Patrícia. Egy fiatalember rögzös útja – mindenért az IBD a felelős? Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Colon Szekció 2023. évi Tudományos Ülése, Szeged, 2023.03.24-25.

9. ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK, MELLÉKLETEK JEGYZÉKE

ÁBRÁK

- 1. ábra** A hatékony, korai terápiás ablakperiódus a Crohn-betegség természetes lefolyása során
- 2. ábra** A vedolizumab-kezelt betegek proton pumpa gátló alkalmazásra vonatkozó adatok gyűjtésének folyamatábrája
- 3. ábra** A szelekció folyamatábrája (PRISMA)
- 4. ábra** A kolektómia mentes túlélés esélyaránya az első, a második és a harmadik évben
- 5. ábra** A kolektómia mentes túlélés esélyaránya infliximab és ciklosporin kezelést követő 4-10 évben szteroid-refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában
- 6. ábra** Az egy éves kolektómia mentesség kockázatainak szekvenciális analízis eredményei
- 7. ábra** Az adverz, a súlyos adverz események és a mortalitás esélyarányainak összehasonlítása infliximab és ciklosporin kezelésben szteroid refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában
- 8. ábra** Az adverz események kockázatának szekvenciális analízis eredménye
- 9. ábra** A súlyos adverz események kockázatának szekvenciális analízis eredménye
- 10. ábra** A torzítás kockázata (a) randomizált, kontrollált vizsgálatokban és (b) nem randomizált vizsgálatokban
- 11. ábra** A klinikai válasz, valamint a klinikai és endoszkópos remisszió főbb eredményei a proton pumpa gátlót használók és nem használók között a vedolizumab terápia során
- 12. ábra** Klinikai válasz, klinikai és endoszkópos remissziós eredmények a proton pumpa gátlót használók és nem használók körében a vedolizumab terápia során Crohn-betegségben és kólitisz ulcerózában
- 13. ábra** A dohányzás hatása a klinikai válaszra, a klinikai és endoszkópos remisszió kimenetelére vedolizumabbal kezelt betegeknél
- 14. ábra** Proton pumpa gátló terápia hatása vedolizumabbal kezelt dohányosok és nem dohányzók esetében
- 15. ábra** Szteroid szedés hatása a klinikai válaszra, a klinikai és endoszkópos remisszió kimenetelére vedolizumabbal kezelt betegeknél
- 16. ábra** A szteroid-kezelt betegek együttes proton pumpa gátló szedéssel rétegzett vizsgálata

TÁBLÁZATOK

- | | |
|--------------------|---|
| 1. táblázat | Beválogatott tanulmányok és betegek karakterisztikája |
| 2. táblázat | Evidencia minőség megállapítása (GRADE) |
| 3. táblázat | A vedolizumab kohorsz klinikai jellemzői |

MELLÉKLETEK

- | | |
|-------------------------|---|
| 1. sz. melléklet | STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) |
| 2. sz. melléklet | Reprezentativitás analízis a proton pumpa gátló-vedolizumab kohorsz elemzéséhez |

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-21.e2.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
3. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58(11):1490-7.
4. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1761-9.
5. Bitton A, Vutcovici M, Patenaude V, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec: recent trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1770-6.
6. Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population database study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:140.
7. Miheller P, Nagy F, Palatka K, Altorjay I, Horváth G, Lőrinczy K, et al. [Hungarian data on inflammatory bowel diseases: analytical data on ulcerative colitis]. *Orv Hetil*. 2012;153(18):702-12.
8. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*. 2004;10(3):404-9.
9. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
10. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.
11. Cleyneen I, González JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlík M, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence

- disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013;62(11):1556-65.
12. Magyari L, Kovesdi E, Sarlos P, Javorhazy A, Sumegi K, Meleg B. Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases susceptibility. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3208-22.
 13. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-3.
 14. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2012;135(2):112-24.
 15. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002;50(3):307-13.
 16. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(1):61-72.
 17. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
 18. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-59.e4.
 19. Churg A, Dai J, Tai H, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):849-54.
 20. Chung KF. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(6):619-25.
 21. Cozen W, Diaz-Sanchez D, James Gauderman W, Zadnick J, Cockburn MG, Gill PS, et al. Th1 and Th2 cytokines and IgE levels in identical twins with varying levels of cigarette consumption. *J Clin Immunol*. 2004;24(6):617-22.
 22. Vassallo R, Tamada K, Lau JS, Kroening PR, Chen L. Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming. *J Immunol*. 2005;175(4):2684-91.
 23. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, Ando T, Hatsushika K, Suenaga F, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H)2-type

- immune responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1208-14.
24. de Heens GL, van der Velden U, Loos BG. Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th2 immune response; an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. *Cytokine*. 2009;47(3):157-61.
 25. Robays LJ, Lanckacker EA, Moerloose KB, Maes T, Bracke KR, Brusselle GG, et al. Concomitant inhalation of cigarette smoke and aerosolized protein activates airway dendritic cells and induces allergic airway inflammation in a TLR-independent way. *J Immunol*. 2009;183(4):2758-66.
 26. Pullan RD. Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78(2):85-91.
 27. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-99.
 28. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(5):685-93.
 29. Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med*. 2018;10(472).
 30. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-18.
 31. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
 32. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
 33. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
 34. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.

35. Farkas K, Székely H, Bacsur P, Bánky B, Élthes ZB, Harsányi L, et al. A Crohn-betegség terápiás stratégiája. *Orv Hetil.* 2024;165(Supplement-1):1-36.
36. Miheller P, Kristóf T, Bor R, Farkas K, Golovics P, Harsányi L, et al. A fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészeti kezelése. *Orv Hetil.* 2024;165(Supplement-1):37-64.
37. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-61.e5.
38. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* 2017;17(1):25-40.
39. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9.
40. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.
41. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):987-95.
42. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):674-84.
43. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30.
44. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
45. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14.
46. Sablich R, Urbano MT, Scarpa M, Scognamiglio F, Paviotti A, Savarino E. Vedolizumab is superior to infliximab in biologic naïve patients with ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2023;13(1):1816.

47. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, Su C, Modesto I, Mundayat R, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):591-601.e8.
48. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-71.
49. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):431-7.
50. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):8-33.
51. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
52. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
53. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1005-13.
54. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*. 1990;336(8706):16-9.
55. Lee J. Use of antioxidants to prevent cyclosporine a toxicity. *Toxicol Res*. 2010;26(3):163-70.
56. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909-15.
57. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Clement C, Cohen D, Grey M, et al. Comparison Of infliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: pragmatic randomised Trial and economic evaluation (CONSTRUCT). *Health Technol Assess*. 2016;20(44):1-320.
58. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in

- Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):477-91.
59. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, Suzuki Y, Sakuraba A. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: A network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(6):1143-51.
 60. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *Bmj*. 2008;336(7634):2-3.
 61. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021;13(1):e12759.
 62. Gawron AJ, Feinglass J, Pandolfino JE, Tan BK, Bove MJ, Shintani-Smith S. Brand name and generic proton pump inhibitor prescriptions in the United States: insights from the national ambulatory medical care survey (2006-2010). *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:689531.
 63. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Lopez Manosalva AG, Koonen DPY, Fu J, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(4):351-8.
 64. Shastri SA, Kantamneni R, Rashid M, Chandran VP, Suhita R, Begum I, et al. Proton pump inhibitors use and risk of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *Med Pharm Rep*. 2022;95(4):357-69.
 65. Lu TX, Dapas M, Lin E, Peters T, Sakuraba A. The influence of proton pump inhibitor therapy on the outcome of infliximab therapy in inflammatory bowel disease: a patient-level meta-analysis of randomised controlled studies. *Gut*. 2021;70(11):2076-84.
 66. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.
 67. ICH. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) 2019 <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
 68. Software Informer. GetData Graph Digitizer. 2017. Edition: 2.26.0.20.
 69. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
 70. Wells GA SB, O'Connell D. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses 2019 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

71. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
72. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
73. StataCorp LLC. Stata 15.1. College Station, TX, USA. 1985.
74. Thorlund K EJ, Wetterslev J. User Manual for Trial Sequential Analysis (TSA): Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research (2019). 2019. www.ctu.dk/tsa
75. Copenhagen Trial Unit. Trial Sequential Analysis (TSA). Centre for Clinical Intervention Research, The Capital Region, Copenhagen University Hospital – Rigshospitalet. 2021.
76. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using The GRADE Approach. 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>.
77. Bor R, Fábíán A, Matuz M, Szepes Z, Farkas K, Miheller P, et al. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(2):205-13.
78. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
79. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
80. Team RC. A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna. 2021.
81. Scimeca D, F. Bossa, V. Annese, G. Biscaglia, and N. Caruso. Infliximab vs oral cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids. A controlled, randomized study. United European Gastroenterology Week; Amsterdam. 2012.
82. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott ID. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):935-45.
83. Shail M. Govani AKW, Ryan W. Stidham, Peter D. Higgins. Infliximab Reduces 90 Day Colectomy Rate Versus Cyclosporine for Acute Severe Ulcerative Colitis. AGA Conference Abstract. 2014.

84. Nelson R, Liao C, Fichera A, Rubin DT, Pekow J. Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for postoperative complications in patients hospitalized for severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):14-20.
85. Yoshimura N, T. Tadami, T. Kawaguchi, M. Sako, A. Saniabadi, and M. Takazoe. Comparative short term efficacy of cyclosporine, tacrolimus and infliximab in hospitalized patients with severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: A retrospective study. AGA Conference Abstract. 2013.
86. Cunningham G, Macisaac M, Ding N, Spizzo P, Connell W, Wright E, Lust M, Brown S, Bell S. Colectomy rates remain high in the era of rescue therapy for acute severe ulcerative colitis: A single-center experience. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2017;32:121-54.
87. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):275-83.
88. Motoya S, M. Miyakawa, M. Nasuno, and H. Tanaka. Short- and long-term outcomes of infliximab and calcineurin inhibitor treatment for steroid refractory ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2016:291-2.
89. Patrick D, E. Ballard, P. O'Rourke, M. Howlett, and G. L. Radford-Smith. Comparing colectomy rates in treatment naïve vs. Treatment experienced patients with acute severe ulcerative colitis (ASUC). *J Gastroenterol and Hepatol (Australia)*. 2015;30:135.
90. Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourié B, Peeters H, Dupas JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):771-7.
91. Shepherd S, E. K. Wright, J. A. Holmes, S. J. Brown, M. Lust, M. A. Kamm, S. J. Bell, and W. Connell. Outcomes of salvage therapy for acute severe colitis treatment in a single tertiary center: Infliximab v. cyclosporine. *J Gastroenterol and Hepatol (Australia)*. 2014;29:123.
92. Protic M, P. Frei, Z. A. Radojicic, A. Schoepfer, P. Juillerat, C. Mottet, G. Rogler, C. Beglinger, and F. Seibold. Comparative long-term outcomes of tacrolimus, cyclosporine and infliximab for steroid-refractory ulcerative colitis-week 52 results swiss IBD cohort study. *Gastroenterology*. 2013;144:428-9.

93. Duijvis N, A. Ten Hove, C. Ponsioen, G. Van Den Brink, A. Te Velde, G. D'Haens, and M. Löwenberg. Lower long-term colectomy rates with IFX than with CsA treatment in moderate to severe UC. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(53-54).
94. Seibold F, M. Protic, P. Frei, C. Mottet, P. Juillierat, T. Knezevic, A. M. Schoepfer, S. Vavricka, and G. Rogler. Colectomy rate two years after sequential rescue treatments in steroid refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2017;152:409.
95. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018;67(2):237-43.
96. Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):294-302.
97. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36(1):21-8.
98. Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):487-92.
99. Duijvis NW, Ten Hove AS, Ponsioen CI, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2016;10(7):821-7.
100. Kim EH, Kim DH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, et al. Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study. *Gut Liver*. 2015;9(5):601-6.
101. Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):681-6.
102. Naves JE, Llaó J, Ruiz-Cerulla A, Romero C, Mañosa M, Lobatón T, et al. Long-term comparative efficacy of cyclosporine- or infliximab-based strategies for the management of steroid-refractory ulcerative colitis attacks. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1375-81.
103. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1709-18.

104. Protic M, Seibold F, Schoepfer A, Radojicic Z, Juillerat P, Bojic D, et al. The effectiveness and safety of rescue treatments in 108 patients with steroid-refractory ulcerative colitis with sequential rescue therapies in a subgroup of patients. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1427-37.
105. Radojicic M, F. Macrae, and B. Viney. Infliximab versus cyclosporine in severe, steroid-refractory ulcerative colitis; a comparison of clinical outcomes. *J Gastroenterol and Hepatol (Australia)*. 2014;29:116-7.
106. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot G, Vogelsang H, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(2):212-8.
107. Song EM, S. H. Lee, K. Chang, S. W. Hwang, S. H. Park, D. H. Yang, J. S. Byeon, S. J. Myung, S. K. Yang, and B. D. Ye. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2018;12.
108. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
109. Holvoet T, Lobaton T, Hindryckx P. Optimal Management of Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC): Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:71-81.
110. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(11):654-64.
111. Gisbert JP, Chaparro M. Acute severe ulcerative colitis: State of the art treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:59-69.
112. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(10):831-5.
113. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(10):1079-87.
114. Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, Arnott ID. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(11):1132-41.

115. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):350-5.e2.
116. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2247-59.
117. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):502-9.e1.
118. Shah R, Richardson P, Yu H, Kramer J, Hou JK. Gastric Acid Suppression Is Associated with an Increased Risk of Adverse Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2017;95(3):188-93.
119. Juillerat P, Schneeweiss S, Cook EF, Ananthakrishnan AN, Mogun H, Korzenik JR. Drugs that inhibit gastric acid secretion may alter the course of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(3):239-47.
120. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42.
121. Group CC. Proton Pump Inhibitors (PPIs) and Anticoagulants Advisory Guidance on When to Initiate a PPI for Gastro-Protection West Essex. 2022. <https://westessexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3341-ppi-advisory-guidance-on-when-to-iniaite-with-corticosteroid-for-gastro-protection/file>.
122. Yamamoto T, Keighley MR. Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *Br J Surg*. 2000;87(4):398-404.
123. Opstelten JL, Plassais J, van Mil SW, Achouri E, Pichaud M, Siersema PD, et al. Gut Microbial Diversity Is Reduced in Smokers with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2070-7.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán a Transzlációs Medicina Intézetben és az I.sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológia Tanszékén végeztem.

Köszönöm *Prof. Dr. Hegyi Péternek*, hogy lehetővé tette a Ph.D. programba való bekapcsolódásomat.

Köszönettel tartozom *Farkas Nellinek*, aki mindig segített a statisztika világában eligazodni számomra érthető módon.

Köszönetet nyilvánítanék *Prof. Dr. Vincze Áronnak* a támogatásáért és a közös munka során tanúsított végtelen türelméért.

Köszönettel tartozom *társszerzőimnek*, hogy hozzájárultak az eredmények publikálásához.

Köszönöm a *családom és a barátaim* kitartását és bátorítását a legnehezebb időkben is.

Legnagyobb köszönet témavezetőmet, *Dr. Sarlós Patríciát* illeti, aki megszerettette velem a gasztroenterológiát, és aki nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Évek óta tartó közös munkánk segítése mellett szakmai támogatására és hasznos életvezetési tanácsaira mindig számíthatok.

12. MELLÉKLETEK

1. sz. melléklet: A post-hoc analízis a Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) felépítési mintát követi¹

| | Item No | Recommendation | Page No |
|------------------------------|---------|---|---------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract | 1 |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found | 1 |
| Introduction | | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported | 1 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses | 1,2 |
| Methods | | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper | 2 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection | 2 |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up | 2 |
| | | (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed | - |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable | 3 |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group | 3 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias | 3 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at | 3 |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why | 3 |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding | 3 |
| | | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions | 3 |
| | | (c) Explain how missing data were addressed | 3 |
| | | (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed | 3 |
| | | (e) Describe any sensitivity analyses | 3 |
| Results | | | |
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed | 4 |
| | | (b) Give reasons for non-participation at each stage | 4 |
| | | (c) Consider use of a flow diagram | 4 |

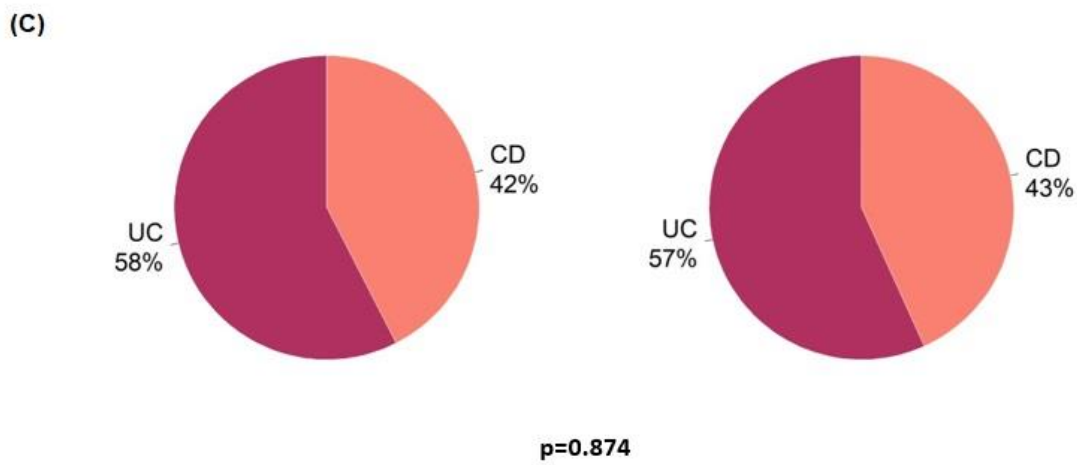
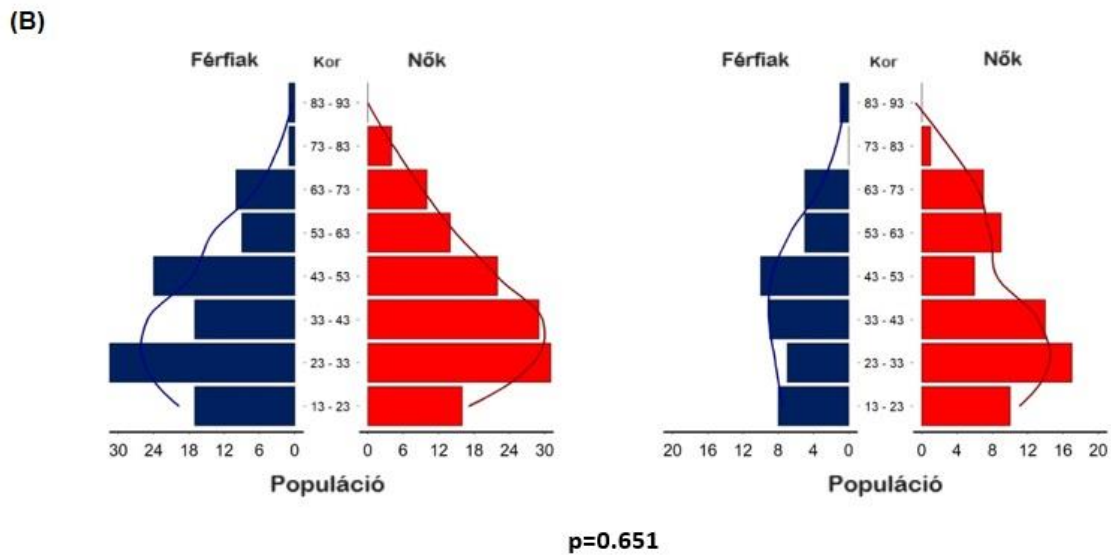
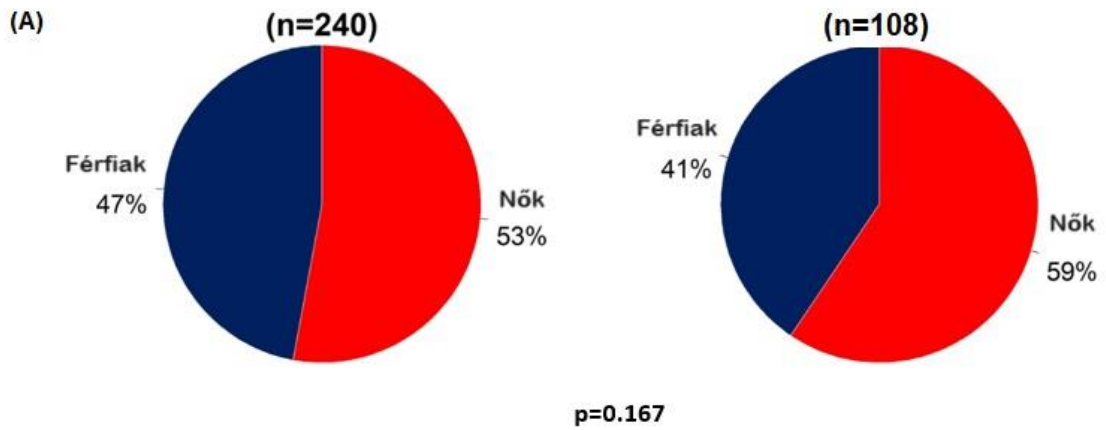
| | | | |
|--------------------------|-----|--|-----|
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders | 4 |
| | | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest | 4 |
| | | (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount) | 4 |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures over time | 4 |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included | 4-7 |
| | | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized | 4-7 |
| | | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period | |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses | 4-7 |
| Discussion | | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives | 7 |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias | 8 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence | 8 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results | 8 |
| Other information | | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based | 9 |

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

1. Kata Sz et al. Co-administration of proton pump inhibitors may negatively affect the outcome in inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Biomedicines* 2024, 12(1), 158.

2. sz. melléklet: Reprezentativitás analízis a proton pumpa gátló-vedolizumab kohorsz elemzéséhez





Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis

Kata Szemes¹, Alexandra Soós^{2,3}, Péter Hegyi^{1,2,4,5*}, Nelli Farkas^{2,6}, Adrienn Erős², Bálint Eröss², Emese Mezősi¹, Zsolt Szakács^{2,4}, Katalin Márta^{2,4} and Patrícia Sarlós^{1,4*}

¹ First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ² Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ³ Doctoral School of Clinical Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary, ⁴ János Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, Pécs, Hungary, ⁵ Momentum Gastroenterology Multidisciplinary Research Group, Hungarian Academy of Sciences, University of Szeged, Szeged, Hungary, ⁶ Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

OPEN ACCESS

Edited by:

Fernando Gomollón,
University of Zaragoza, Spain

Reviewed by:

Juan Ricardo Marquez,
Instituto de Coloproctología ICO
S.A.S., Colombia
Hiroshi Nakase,
Sapporo Medical University, Japan

*Correspondence:

Péter Hegyi
hegyi.peter@pte.hu
Patrícia Sarlós
sarlos.patricia@pte.hu

Specialty section:

This article was submitted to
Gastroenterology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 30 October 2019

Accepted: 23 December 2019

Published: 21 January 2020

Citation:

Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, Erős A, Eröss B, Mezősi E, Szakács Z, Márta K and Sarlós P (2020) Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front. Med.* 6:338. doi: 10.3389/fmed.2019.00338

Background: In steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (ASUC), cyclosporine (CYS) or infliximab (IFX) may be considered as a second-line alternative to avoid colectomy. There are short-term data reported, but until now, there is no meta-analysis regarding long-term outcomes of CYS and IFX in patients with ASUC.

Aim: To compare long-term efficacy and safety of CYS and IFX in a meta-analysis.

Methods: Three electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials) were searched for studies which compared CYS vs. IFX in adults with ASUC. Long-term colectomy-free rate from 1 to 10 years during CYS or IFX therapy was collected, last updated up to 22nd May 2019. Primary outcome was long-term colectomy-free rate, secondary outcomes were adverse events (AE), serious adverse events (SAE), and mortality. Long-term colectomy-free survival and safety measures were pooled with the random-effect model. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Results: Data from 1,607 patients in 15 trials were extracted. In the first 3 years, pooled OR for colectomy-free survival was higher with IFX than with CYS (OR = 1.59, 95% CI: 1.11–2.29, $p = 0.012$; OR = 1.57, 95% CI: 1.14–2.18, $p = 0.006$; and OR = 1.75, 95% CI: 1.08–2.84, $p = 0.024$; at 1, 2, and 3 years, respectively). However, the significant difference remained undetected from the fourth year of follow-up and in subgroup of RCTs (OR = 1.35, 95% CI: 0.90–2.01, $p = 0.143$; OR = 1.41, 95% CI: 0.94–2.12, $p = 0.096$; and OR = 1.34, 95% CI: 0.89–2.00, $p = 0.157$; at 1, 2, and 3 years, respectively). No significant difference was detected regarding adverse events, serious adverse events and mortality between the groups. The neutral associations proved to be underpowered with trial sequential analysis.

Conclusion: However observational studies show IFX as a better choice, according to the RCTs, choosing either CYS or IFX as rescue therapy for ASUC, the long-term outcomes are not different, although further large RCTs are warranted.

Keywords: steroid-refractory, ulcerative colitis, cyclosporine, infliximab, colectomy, meta-analysis

INTRODUCTION

Ulcerative colitis (UC) is a lifelong inflammatory bowel disease that causes a continuous mucosal inflammation of the colon and occurs periodically in patients' life. Acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a life-threatening condition which requires hospitalization and occurs in about 25% of patients with UC (1). ASUC is defined as patients with bloody diarrhea ≥ 6 /day and any signs of systemic toxicity [pulse > 90 /min, temperature $> 37.8^\circ\text{C}$, hemoglobin < 105 g/l, erythrocyte sedimentation rate (ESR) > 30 mm/h, or C-reactive protein (CRP) > 30 mg/l] (2). In the case of ASUC, intravenous (IV) corticosteroids are the mainstay of first-line treatment, but up to 40% of the cases are resistant to this therapeutic modality (3). In steroid-refractory cases, second-line therapy is advised to be introduced to avoid colectomy. Cyclosporine (CYS) and infliximab (IFX) are widely used as rescue therapies.

Rationale

CYS is a calcineurin and cytochrome P450 inhibitor immunosuppressant blocking the transcription of cytokine genes (interleukin-2 and -4) in activated T cells, thereby reducing the inflammation in the intestine (4). In the 1990s, CYS was the first drug introduced as salvage therapy in steroid-refractory ASUC (5). In general, following 2 mg/kg/day IV CYS, 5 mg/kg oral CYS is recommended for up to 3 months as a bridge to an immunosuppressive agent [azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6-MP)] (6). Despite the fast response within 4–7 days and the reliable short-term effectiveness during CYS therapy, significant side effects may occur (7, 8). A close drug-level monitoring of CYS is required to avoid opportunistic infections, renal, vascular and neurological toxicity (9).

In the past 15 years, IFX, a chimeric IgG1 monoclonal antibody designed to bind tumor necrosis factor-alpha (TNF α) has become an alternative second-line therapeutic option in steroid-refractory ASUC (10). Regularly, a standard induction regimen of 5 mg/kg IFX is used, although recently accelerated dose intensification with 10 mg/kg IFX is often applied as well to counteract the increased intestinal clearance of IFX in ASUC (11). However, there is no data to support the benefit of 10 mg/kg. During IFX-linked immunosuppression, opportunistic infections, reactivation on latent tuberculosis or hepatitis may occur; therefore, careful screening is recommended before the initiation of IFX.

Abbreviations: AE, adverse events; ASUC, acute severe ulcerative colitis; AZA, azathioprine; CRP, C-reactive protein; CYS, cyclosporine; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IFX, infliximab; IV, intravenous; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; SAE, serious adverse events; TNF α , tumor necrosis factor-alpha; TSA, trial sequential analysis; UC, ulcerative colitis.

Objectives and Research Question

In the treatment of steroid-refractory ASUC, two randomized controlled trials (RCTs) demonstrated equal short-term efficacy and safety of IFX and CYS (CYSIE, CONSTRUCT) (12, 13). These results were opposed by a previous meta-analysis of observational studies, where IFX was associated with significantly higher rates of treatment response and a lower 12 months colectomy-rate compared to that with CYS (14). A lately reported network meta-analysis with benefit-risk analysis also suggested that there is a rank order of efficacy for colectomy-free rates favoring IFX over CYS, although the difference between the treatments was small (15).

Since new studies have been released and long-term survival data have become available. Therefore, we aimed to summarize the currently available evidence on the long-term efficacy and safety of IFX and CYS in steroid-refractory ASUC.

METHODS

Study Design, Participants, Interventions, and Comparators

This meta-analysis was reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (**Supplementary Table 1**) (16). The protocol for this study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) *a priori* under number CRD42018115035.

Search Strategy

We searched MEDLINE via PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com>) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (<http://www.cochranelibrary.com>) databases from inception up to 22nd May 2019.

Our search followed the PICO concept. Studies discussed a population (P) of patients with steroid-refractory ASUC who received IFX (I) or CYS (C) as salvage therapy. The primary outcome (O) was long-term colectomy-free survival rate, defined as the follow-up period exceeding 12 months after therapy initiation. Secondary outcomes were adverse events (AE), serious adverse events (SAE) and mortality. AE and SAE were categorized in accordance with the definitions of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use—Good Clinical Practice (ICH-GCP) consensus guidelines (17).

The following query combining Medical Subject Headings (MeSH) and free text terms were used'. ("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR ("colitis"[All Fields] AND

“ulcerative”[All Fields]) OR “ulcerative colitis”[All Fields] OR (“ulcerative”[All Fields] AND “colitis”[All Fields]) AND (“infliximab”[MeSH Terms] OR “infliximab”[All Fields]) AND (“cyclosporine”[MeSH Terms] OR “cyclosporine”[All Fields] OR “cyclosporin”[All Fields]) AND (“colectomy”[MeSH Terms] OR “colectomy”[All Fields]). We imposed only “English-language” and “human” filters on the search.

Study Selection

After the database search, one author (KS) removed the overlapping records using a reference management software (EndNote X8, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Two investigators (KS and PS) independently screened titles, abstracts, and full-texts against the predefined eligibility criteria. Consensus involving a third party (PH) resolved discrepancies in each phase of selection.

We included any controlled studies (observational or experimental) that met the following criteria: (a) adult ASUC patients (aged ≥ 18 years) being refractory to IV or oral steroid treatment; (b) CYS and IFX was used as salvage therapy after 3–7 days of steroid treatment; (c) colectomy-free survival rate was assessed at 12 months or later; and (d) cytomegalovirus infection was not verified in the patients. There was no restriction for additional drugs used in UC treatment (e.g., AZA, 6-MP or methotrexate).

Data Extraction, Quality Assessment

The following data were extracted from each study (Table 1): first author, year of publication, study type (prospective/retrospective; randomized/non-randomized), drug regimen, the number of patients, age, gender distribution, rate of extensive colitis, concomitant, and maintenance therapy, follow-up period and the definition of ASUC. Intention-to-treat data were extracted from RCTs. If numerical data on long-term colectomy-free survival were not reported (13, 23, 26, 31), we extracted data from the Kaplan-Meier curves by identifying the values on the axes “x” and “y” with a software [GetData Graph Digitizer] according to the method proposed by Guyot et al. (32). Data collection was accomplished by two authors independently (KS and PS). Discrepancies were resolved by consensus. In the case of any disagreement, a third author was involved to resolve conflicts (PH).

We assessed the risk of bias of observational studies using the Newcastle-Ottawa scale (NOS) (Table 2) (33). There is a reliable “star system” that has three broad perspectives to secure a simple tool for quality assessment: selection and comparability of the groups, and the ascertainment of the outcome. The quality of the included RCTs was assessed with the Cochrane Risk of Bias Tool along seven domains (34). After the assessment, low, high and unclear risks of bias were indicated with green, red and yellow symbols.

Data Analysis

Data on colectomy-free survival were extracted with IFX and CYS. Odds ratios (ORs) were calculated with 95% confidence intervals using the random effects model with the DerSimonian-Laird estimation (35). Results of the meta-analysis were displayed

graphically using Forest plots. All analyses were two-tailed and $p < 0.05$ was considered as significant.

Subgroup analyses were performed to examine different effects in a 10 years interval. We carried out subgroup analyses only for the first 4 years based on the study design because data from RCTs were lacking for longer follow-up. Heterogeneity was tested by using the Cochran’s Q and the I^2 statistics, where $I^2 = 100\% \times (Q - df)/Q$ and represents the magnitude of the heterogeneity (moderate: 30–60%, substantial: 50–90%, considerable: 75–100%) (34). All meta-analytical calculations were performed with Stata 15.1 data analysis and statistical software (Stata Corp LLC, College Station, TX, USA).

Trial Sequential Analysis

Trial sequential analysis (TSA) was performed to assess the risk of type-I error and to estimate the required information size for an adequate statistical power if only RCTs were included (36). TSA was interpreted with an overall five percent of risk of type-I error ($\alpha = 0.05$) and with a power of 80% (Figures 1–3). Crossing of the constructed cumulative Z-curves (blue) and the two-sided $Z = 1.96$ provides a traditionally significant result. To obtain reliable evidence, crossing of the trial sequential monitoring boundaries (red) is needed. We conducted TSA using Trial Sequential Analysis software 0.9 (Copenhagen Trials Unit, Denmark).

Quality of Evidence

The GRADE system was constructed for the assessment of the quality of the evidence for the main outcomes in a review (37). The rating extends from very low to high quality, wherein RCTs starting from a high, non-randomized studies starting from a low quality of evidence. After the assessment of study design, outcomes were tested against five criteria including risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias. Finally, the overall quality of the evidence for each outcome was graded as high, moderate, low or very low. Grading was performed independently by two of the authors (KS and PS) and disagreements were discussed by involving a third party (AE).

RESULTS

Search Results

A total of 731 records were identified from the databases with our systematic search strategy (121 records in PubMed, 597 ones in EMBASE and 13 ones in CENTRAL) (as shown in the PRISMA flow diagram; Figure 4). Two additional articles were found from the reference lists of the included studies (19, 38). After the removal of duplicates, 594 records remained, 565 of which were excluded by titles and abstracts. The remaining 29 articles were assessed for eligibility by full-text and further 10 studies were excluded due to the following reasons: three studies reported only short-term follow-up data (39–41), one study did not report on the timing and rate of colectomy (38) and two studies were uncontrolled (42, 43). In two studies, the number of patients treated with CYS and IFX was not reported (44, 45), one study included patients pre-treated with either CYS or IFX (46) and one study evaluated patients with Crohn’s colitis (47). Nineteen

TABLE 1 | Study characteristics.

| References | Drug regimen (number of patients) | Age (years) | Male (%) | Extensive colitis (%) | Concomitant medication | Maintenance therapy | Follow-up period | Definition of ASUC |
|-------------------------------------|---|--------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|------------------|--------------------------------------|
| RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS | | | | | | | | |
| Laharie et al. (18) ^a | IFX (55): 5 mg/kg at 0, 2, 6 weeks | 36 (26–51) ^b | 28 (51%) | 31 (55%) | AZA starting at day 7 | AZA | 7 years | Lichtiger score >10 + Mayo score |
| | CYS (60): 2 mg/kg/day IV for 1 week, then 4 mg oral for 3 months | 39 (26–50) ^b | 13 (22%) | 34 (60%) | AZA starting at day 7 | AZA | | |
| Scimeca et al. (19) ^{a**} | IFX (17): 5 mg/kg at 0, 2, 6 weeks | 39 ± 12 ^c | not reported | 13 (77%) | previous use: AZA/MP, steroid | AZA | 1 year | Truelove and Witts score |
| | CYS (13): 5 mg/kg/day oral | 39 ± 15 ^c | not reported | 11 (85%) | previous use: AZA/MP, steroid | AZA | | |
| Williams et al. (13) ^{**} | IFX (135): 5 mg/kg at 0, 2, 6 weeks | 39.3 ± 15.5 ^c | 89 (66%) | 53 (39%) | AZA/6-MP started at week 4 | AZA/6-MP + IFX | 3 years | Truelove and Witts + Mayo score |
| | CYS (135): 2 mg/kg/day IV for 1 week, 5.5 mg/kg oral for 3 months | 39.8 ± 15 ^c | 81 (60%) | 62 (46%) | AZA/6-MP started at week 4 | AZA/6-MP | | |
| OBSERVATIONAL STUDIES | | | | | | | | |
| Croft et al. (20) ^a | IFX (37): 5 mg/kg single-dose infusion | 26 (20–43) ^b | 15 (41%) | 27 (73%) | AZA/6-MP/MTX | AZA/6-MP/MTX | 1 year | Truelove and Witts score |
| | CYS (43): 4 mg/kg (1999–2003), 2 mg/kg (2003–2007), IV for 7 days, then oral for 3 months | 28 (20–37) ^b | 26 (60%) | 32 (74%) | AZA/6-MP/MTX | AZA/6-MP/MTX | | |
| Daperno et al. (21) ^d | IFX (6): 5 mg/kg at 0, 2 weeks | Not reported | Not reported | Not reported | Steroid | AZA | 4 years | Truelove and Witts score |
| | CYS (15): oral 5 mg/kg/day | Not reported | Not reported | Not reported | Steroid | AZA | | |
| Dean et al. (22) ^d | IFX (19): 5 mg/kg, max. 5 infusion | 25 (16–85) ^b | 11 (58%) | 10 (53%) | AZA | AZA/6-MP/MTX | 1 year | not reported |
| | CYS (19): 2 mg/kg/day until response, then oral | 31 (15–56) ^b | 12 (39%) | 9 (47%) | AZA | AZA | | not reported |
| Duijvis et al. (23) ^d | IFX (22): 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks | 35.5 ± 15.4 ^c | 14 (64%) | 10 (45%) | AZA/6-MP/mesalazin | IFX | 8 years | Mayo score |
| | CYS (33): 2 mg/kg/day IV until response, then oral for 3 months | 37.7 ± 13.6 ^c | 17 (52%) | 17 (52%) | AZA/6-MP/mesalazin | AZA/6-MP | | |
| Kim et al. (24) ^d | IFX (33): 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks | 44 (15–71) ^b | 25 (76%) | 12 (36%) | AZA | AZA + IFX | 3 years | According to international criteria |
| | CYS (10): 2 mg/kg IV until response, then AZA | 56 (22–72) ^b | 3 (30%) | 8 (80%) | AZA | AZA | | |
| Mocciaro et al. (25) ^d | IFX (30): 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks | 37 ± 16.6 ^c | 15 (50%) | 20 (67%) | AZA | AZA | 3 years | Truelove and Witts + Lichtiger score |
| | CYS (35): 2 mg/kg/day IV, if responded, switch to oral after 14 days (5 mg/kg) | 34.9 ± 13.7 ^c | 15 (43%) | 29 (83%) | AZA | AZA | | |
| Naves et al. (26) ^d | IFX (30): 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks | 38 (27–56) ^b | 30 (100%) | 21 (70%) | AZA/6-MP | IFX | 6 years | Montreal severity score |
| | CYS (20): 2–4 mg/kg | 42 (30–50) ^b | 13 (65%) | 14 (70%) | AZA | AZA | | |
| Ordás et al. (27) ^d | IFX (131): 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks | 40 (13–83) ^b | 76 (58%) | 91 | AZA | AZA | 5 years | According to international criteria |
| | CYS (377): 2–4 mg/kg, then 5–10 mg/kg oral | 36 (9–83) ^b | 217 (58%) | 295 | NA | AZA | | |

(Continued)

TABLE 1 | Continued

| References | Drug regimen (number of patients) | Age (years) | Male (%) | Extensive colitis (%) | Concomitant medication | Maintenance therapy | Follow-up period | Definition of ASUC |
|------------------------------------|---|-------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------------|
| Protic et al. (28) ^d | IFX (54): 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks CYS (38): 2–4 mg/kg IV for 7 days, then 5 mg/kg oral | 39 (16–90) ^b | 47 (87%) | 49 (65%) | NA | IFX | 1 year | Truelove and Witts + Lichtiger score |
| Radojic et al. (29) ^{d**} | IFX (13): not reported CYS (15): not reported | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | 1 year | Not reported |
| Sjöberg et al. (30) ^d | IFX (49): 5 mg/kg single-dose infusion CYS (43): 4 mg/kg for 7 days, then oral 4 mg for 18 weeks | 38 (17–60) ^b | 30 (61%) | 42 (44%) | AZA AZA/6-MP/5-ASA | Not reported AZA/6-MP | 1 year | Truelove and Witts score |
| Song et al. (31) ^{d**} | IFX (97): not reported CYS (23): not reported | 32 (17–72) ^b | 21 (49%) | 30 (70%) | AZA/6-MP | AZA/6-MP | 10 years | Truelove and Witts + Mayo score |
| | | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | | |
| | | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | | |

^aProspective study.^bMedian + interquartile range (IQR).^cMean ± SD (standard deviation).^dRetrospective study.

ASUC, acute severe ulcerative colitis; IFX, infliximab; CYS, cyclosporine; AZA, azathioprine; 6-MP, 6-mercaptopurine; MTX, methotrexate; IV, intravenous; **, abstract form only.

studies remained, but four additional studies were excluded from the quantitative synthesis because they investigated overlapping study population (12, 48–50). Thus, 15 studies fulfilled all inclusion criteria and were included in the meta-analysis.

Characteristics of the Studies Included

The main characteristics of the included studies are listed in **Table 1**. The studies were published between 2004 and 2018 and the follow-up period ranged at least from 1 year to maximum of 10 years. In the quantitative analysis, we used data from three RCTs (13, 18, 19) and 12 cohort studies (20–31). A total number of 1,607 patients with steroid-refractory ASUC were included, 879 of which (54.7%) were treated with CYS and the other 728 (45.3%) with IFX. The most common definitions of ASUC used in the studies were the Truelove and Witts criteria, the Mayo and the Lichtiger scores (7, 51, 52). Three of the 15 articles were published only in conference abstract form (19, 29, 31).

In most of the studies, the standard 2 mg/kg/day IV CYS regimen was applied, oral CYS was used for induction of remission only in two studies (19, 21). After the oral CYS bridging, AZA maintenance therapy was continued in all studies. Standard 5 mg/kg dose of IFX was administered in multiple IV infusions (at 0, 2, and 6 weeks) following the induction protocol. Only two studies reported a single infusion of IFX (20, 30). In the IFX treatment groups, AZA was the most commonly administered maintenance drug, albeit recent studies continued IFX (13, 23, 24, 26, 28). Due to the lack of available safety data during long-term follow-up in an RCT, the CYSIF trial (18), AE and SAE results reported in the original study were used in the meta-analysis (12).

Long-Term Colectomy-Free Survival

Fifteen, eight, five, and one studies reported 1, 3, 5, and 10 years colectomy-free survival rate. In the first 3 years, colectomy-free survival rate was higher with IFX compared to that with CYS (OR = 1.59, 95% CI: 1.11–2.29, $p = 0.012$ for 1 year; OR = 1.57, 95% CI: 1.14–2.18, $p = 0.006$ for 2 years; and OR = 1.75, 95% CI: 1.08–2.84, $p = 0.024$ for 3 years), with moderate heterogeneity across the studies ($I^2 = 44.3%$, $p = 0.033$; $I^2 = 0.0%$, $p = 0.74$, and $I^2 = 42.6%$, $p = 0.093$, respectively) (**Figure 5**). From the fourth year of follow-up, no significant difference regarding the colectomy-free rates was found between the two treatment groups (**Figure 6**). At 9 and 10 years of follow-up, only one small, retrospective study remained in the analysis, where the colectomy-free survival was higher with IFX compared to that with CYS (31).

However, separating the data of RCTs revealed that the significant association can only be seen if observational studies are included (ORs for observational studies = 1.84, 95% CI: 1.13–3.01, $p = 0.015$ in the first year; OR = 1.91, 95% CI: 1.11–3.28, $p = 0.020$ in the second year; and OR = 2.23, 95% CI: 1.00–4.96, $p = 0.049$ in the third year; ORs for RCTs = 1.35, 95% CI: 0.90–2.01, $p = 0.143$ in the first year; OR = 1.41, 95% CI: 0.94–2.12, $p = 0.096$ in the second year; and OR = 1.34, 95% CI: 0.89–2.00, $p = 0.157$ in the third year) (**Figure 5**). The heterogeneity remained substantial in the analysis from observational studies but was negligible if RCTs were included exclusively (in the first year I^2

TABLE 2 | Modified Newcastle-Ottawa Scale.

| | Newcastle-Ottawa scale items | High-quality items carrying a low risk of bias (green) | Low-quality items carrying a high (red) or an unknown (yellow) risk of bias |
|---------------|---|--|--|
| Selection | Item 1: Representativeness of the initial study population—acute severe ulcerative colitis (ASUC) | Only patients with ASUC were included | Low: beside ASUC moderately severe UC cases were included. Unclear: no data on selection process. |
| | Item 2: Representativeness of the initial study population (ASUC) | Only patients with ASUC were included | Low: beside ASUC moderately severe UC cases were included. Unclear: no data on selection process. |
| | Item 3: Ascertainment of severity of ulcerative colitis | ASUCs was defined with objective scores (e.g., Lichtiger score, Mayo score) | Low: UC was defined with no objective scores Unclear: no data about objective severity score |
| | Item 4: Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | The patients had no colectomy before and were treated with steroid as rescue therapy | Low: patients had any kind of colon resection before Unclear: no statement. |
| Comparability | Item 5: Study controls for age, sex | No significant difference was detected between patients treated with cyclosporine or infliximab regarding age. | Low: significant difference was detected between patients treated with cyclosporine or infliximab regarding age. Unclear: no comparison was performed based on age. |
| | Item 6: Study controls for extent of disease | No significant difference was detected between patients treated with cyclosporine or infliximab regarding extent of disease. | Low: significant difference was detected between patients treated with cyclosporine or infliximab regarding extent of disease. Unclear: no comparison was performed based on extent of disease. |
| Outcome | Item 7: Assessment of outcome | Colectomy-free survival rate or numbers of patients with colectomy were presented at least 1-year follow-up | Low: colectomy rate only available from the Kaplan-Meier curve Unclear: no statement |
| | Item 8: Adequacy of follow-up | At least 12 months follow-up period | Low: incomplete follow-up with explanations Unclear: incomplete follow-up without explanation of the loss. |

= 52.6%, $p = 0.016$ and $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.466$, respectively). TSA indicated that the analysis on colectomy-free survival at 1 year was underpowered, since the monitoring boundaries were not crossed, and the required information size was not reached (Figure 1). According to TSA, at least 1,502 patients would be required for drawing final conclusion while only 416 patients were included in the current analysis.

Based on our strict and consistent grading, the quality of the evidence for colectomy-free survival rates at 1, 3, 5, and 10 years proved to be low for the subgroups of RCTs and very low if non-randomized studies were included as well (Table 3).

Safety

Seven studies assessed AE (Figure 7) (12, 13, 20, 22, 25, 28, 30). Sixty-seven (18.1%) AEs were reported with CYS and 72 (18.9%) with IFX. The pooled OR of AEs was 0.93 (95% CI: 0.45–1.92, $p = 0.847$), demonstrating no significant difference between groups (Figure 7).

The cumulative Z-curve of the risk of AE during TSA reached but not crossed the conventional boundary (Figure 2). The number of participants included ($n = 385$) did not reach the required information size ($n = 749$), the cumulative Z-curve does not cross the monitoring boundary either.

Eight studies reported on SAE, such as opportunistic infections, sepsis, anaphylactic reaction and hepato- and nephrotoxicity (Figure 7) (12, 13, 19, 21, 24, 26–28). One hundred and three (15.5%) SAEs were reported with CYS and

72 (15.3%) with IFX. Rate of SAE was not elevated with IFX compared to that with CYS (OR = 1.27, 95% CI: 0.86–1.89, $p = 0.236$); although in the subgroup analysis of observational studies (21, 24, 26–28), IFX was associated with a higher SAE rate (OR = 1.80, 95% CI: 1.17–2.79, $p = 0.008$). However, in the three RCTs (13, 18, 19), no statistically significant difference could be detected between the two groups (OR = 0.81, 95% CI: 0.47–1.41, $p = 0.461$), data proved to be homogeneous ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.712$; $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.781$, and $I^2 = 7.2\%$, $p = 0.374$ for observational and randomized studies and overall, respectively).

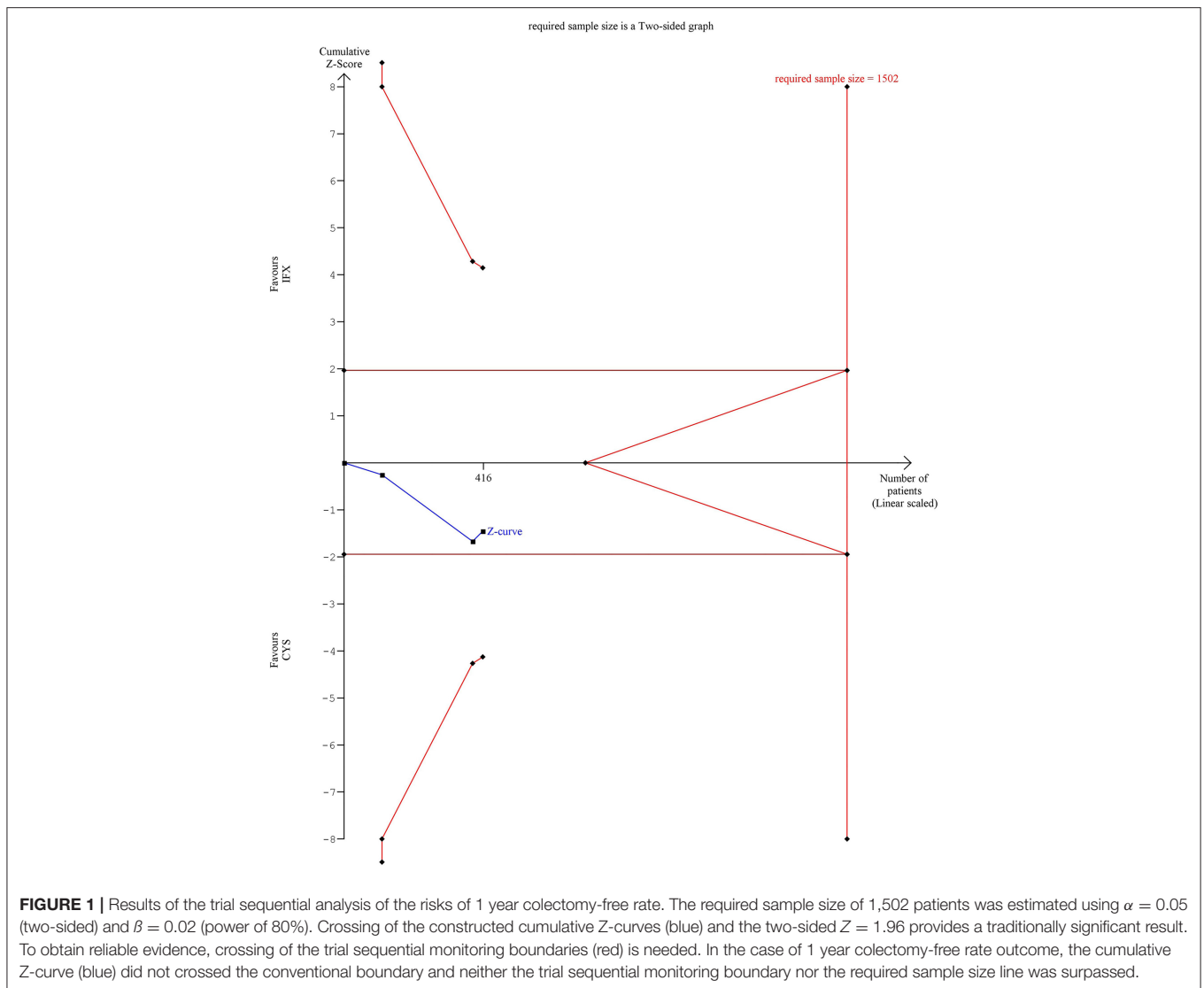
TSA of SAE showed that the number of patients in the analysis of RCTs did not reach the required information size and the cumulative Z-curve did not cross the monitoring boundary (Figure 3).

There was also no significant difference between treatment groups regarding mortality (OR: 0.79, 95% CI: 0.26–2.38, $p = 0.678$; $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.411$) (Figure 7) (13, 18, 19, 27, 28).

The GRADE assessment of safety outcomes (AE, SAE, and mortality) showed low quality of evidence for the analyses of RCTs and very low quality of evidence for that of non-randomized studies (Table 3).

Risk of Bias Assessment

Assessments of the risk of bias of the included studies are shown in Figure 8. In the observational studies, the representativeness of the exposed and the selection of the non-exposed cohort was judged to be at high risk in multiple studies (23, 28, 30). In



the studies of Daperno, Protic, and Radojic, no comparison was performed between groups regarding age, sex, and extent of disease (21, 28, 29).

Among the RCTs, the studies of Williams and Laharie carried the lowest risk of bias (13, 18). As they were open trials, participants and personnel were not blinded; however, in the study of Williams, outcome assessment remained blinded. Because the study of Scimeca et al., was only published in a conference abstract form, almost all domains were judged as carrying “unclear” risk of bias (19).

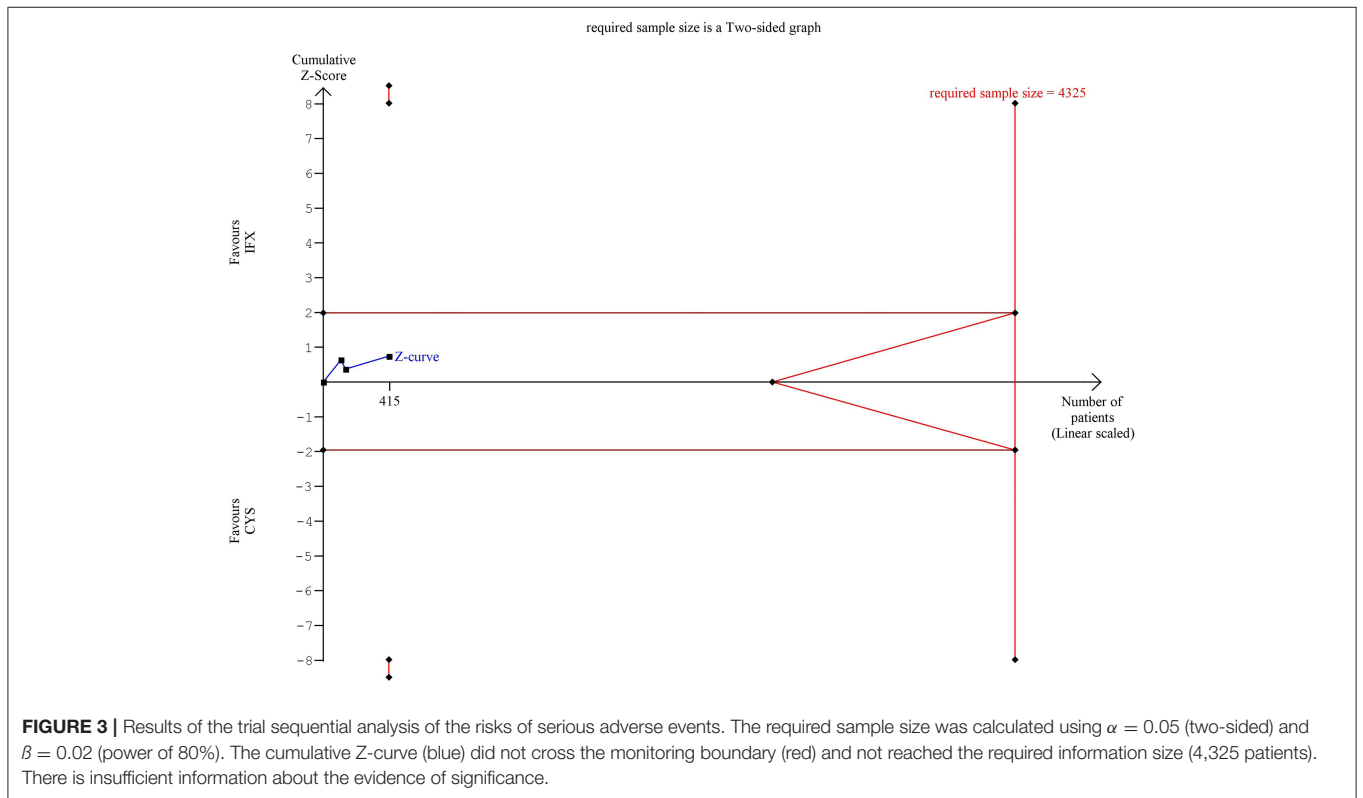
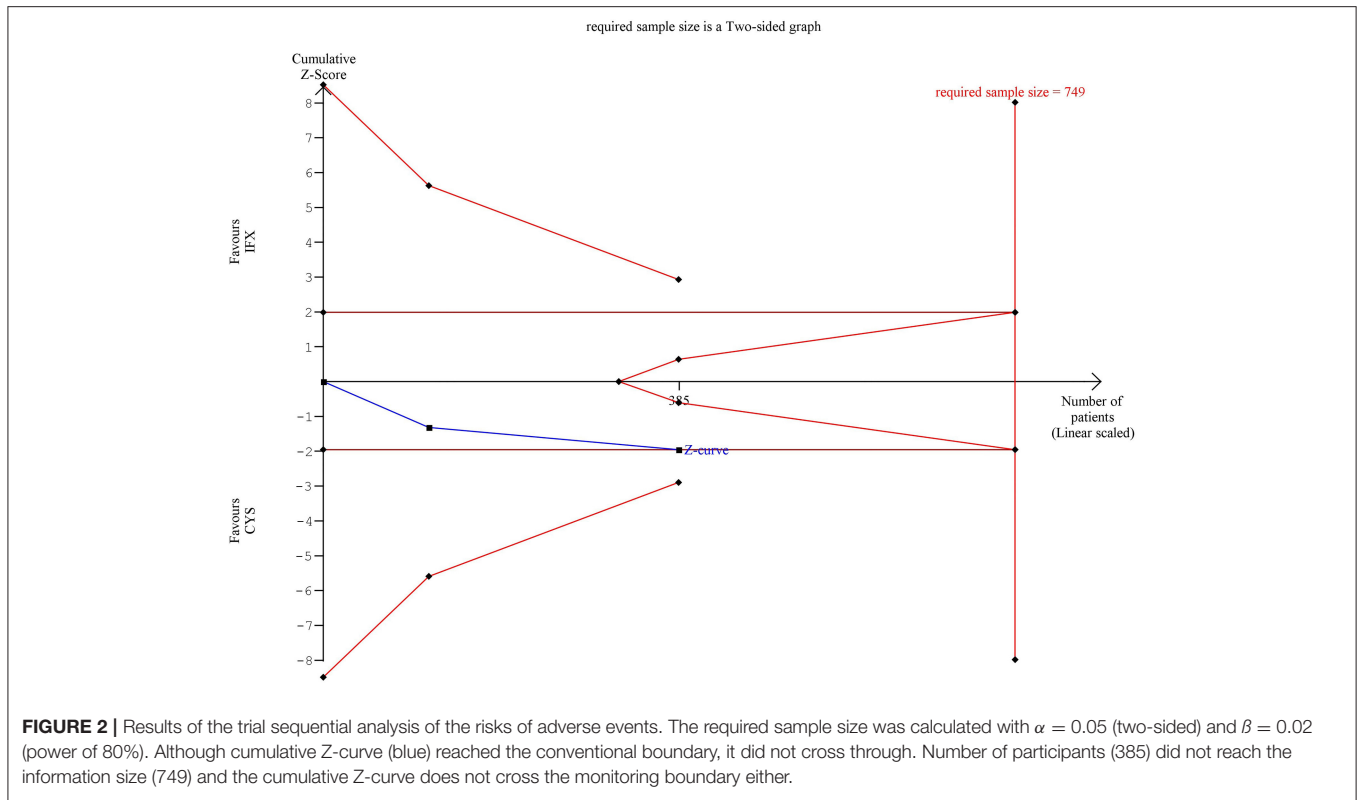
DISCUSSION

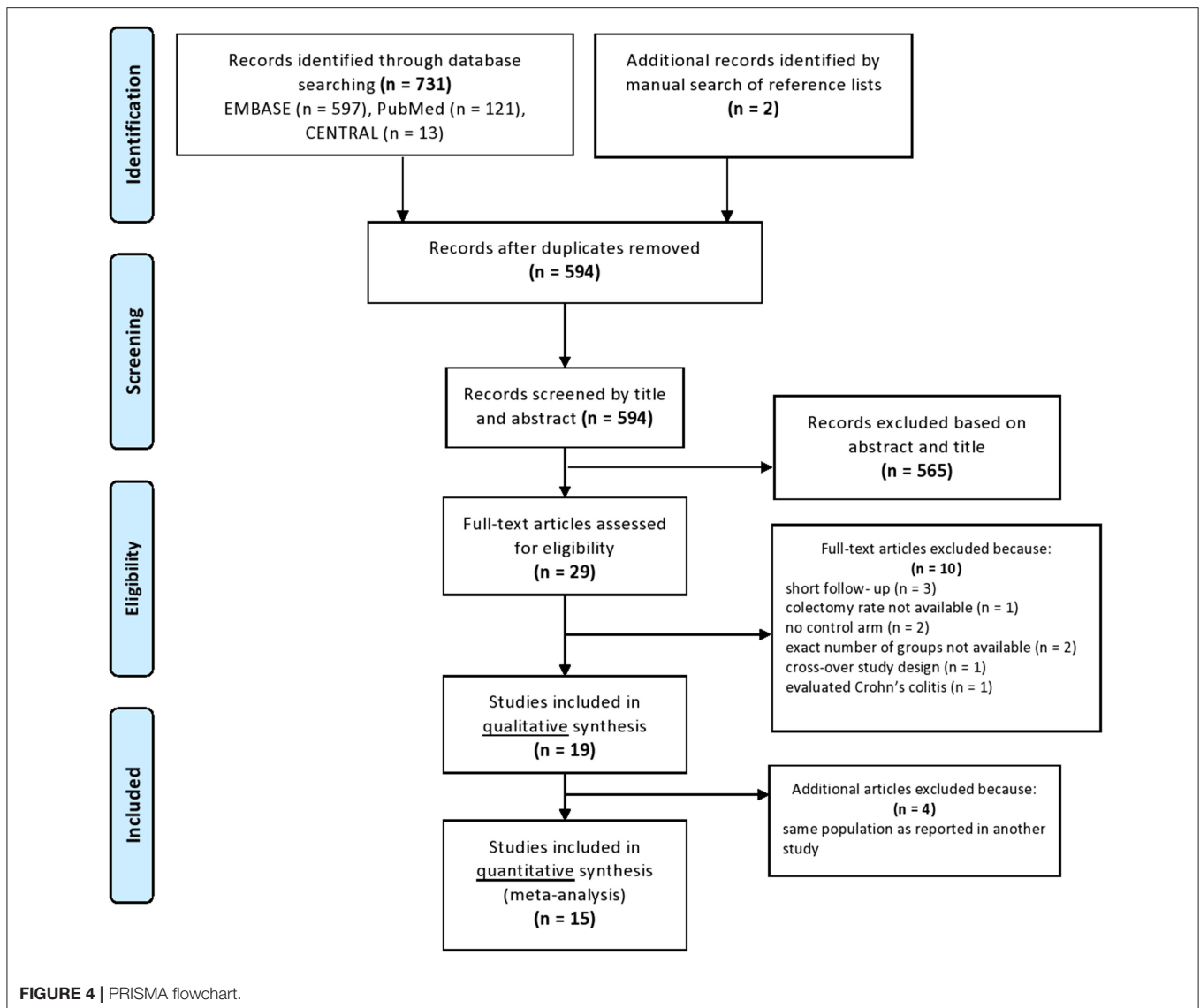
Summary of Main Findings

ASUC is a medical emergency and should be managed in high-volume tertiary centers with a multidisciplinary approach. In patients failing to respond to parenteral corticosteroids, medical rescue therapy including CYS or IFX is needed. Recently, a meta-analysis has covered the short-term efficacy of the two drugs in

treatment response and 12 months colectomy rates but failed to discuss long-term outcomes (14).

In our meta-analysis, we collected RCTs and observational studies to perform long-term statistics focusing on colectomy-free survival rates and drug safety. Our combined data from all the studies showed that there was a significantly higher colectomy-free survival rate with IFX compared to that with CYS. This difference was only seen within the first 3 years after rescue therapy was initiated and it disappeared after the fourth year of follow-up. Additionally, we performed a subgroup analysis by study design to reveal selection bias when comparing RCTs and observational studies. Higher colectomy-free survival was found in observational studies with IFX but not in RCTs. It should be noted that the level of heterogeneity was moderate to substantial in the analysis from observational studies whilst data from RCTs were homogenous. When evaluating safety outcomes, no significant difference was detected between CYS and IFX treatment groups regarding AE, SAE, and mortality. The neutral association calculated from RCTs proved to be underpowered





(indicated by TSA) and therefore insufficient to draw a final conclusion (36).

During ASUC treatment, early identification of steroid refractoriness and early introduction of rescue treatments are crucial to avoid morbidity and mortality. A variety of risk prediction tools have been developed to identify patients with ASUC being suitable for second-line medical therapy, these tools are used in clinical practice (such as the Oxford criteria and the Ho index) (53, 54). In a retrospective study, older age, severe endoscopic lesions, high CRP, low albumin levels and low serum IFX levels were identified as predictors of IFX failure in ASUC (30). Due to increased intestinal loss of IFX in ASUC, the serum IFX levels could be decreased; therefore, a modified IFX induction strategy can be considered (55). However, the results of other studies have opposed this association. Dose optimization based on IFX drug level monitoring may result in better patient outcomes (56, 57). In a retrospective study and meta-analysis, no association was found between accelerated IFX induction therapy and lower rates of colectomy in patients with ASUC, compared

to standard induction therapy (58). The benefit of intensified induction regimen, i.e., shorter dosing intervals and/or higher doses of IFX is still not proven.

Limitations and Strengths

However, we are aware that our findings suffer from several limitations. First, most of the studies were non-randomized, retrospective studies, and the number of RCTs was low. Second, the use of maintenance therapy after the initial response was not uniform in all studies and must have contributed to the variation in the long-term outcomes. Third, the definitions of AE and SAE were often mixed together and were unclear in the reports; therefore, an internationally accepted guide has been adopted (17). Fourth, in two RCTs (13, 18), there is switch reported in some cases between CYS and IFX or IFX and CYS as third-line rescue therapy. The switch was necessary to avoid colectomy and achieve clinical remission. However, this can cause a difficulty defining the effect of the drug and may affect the long-term outcome.

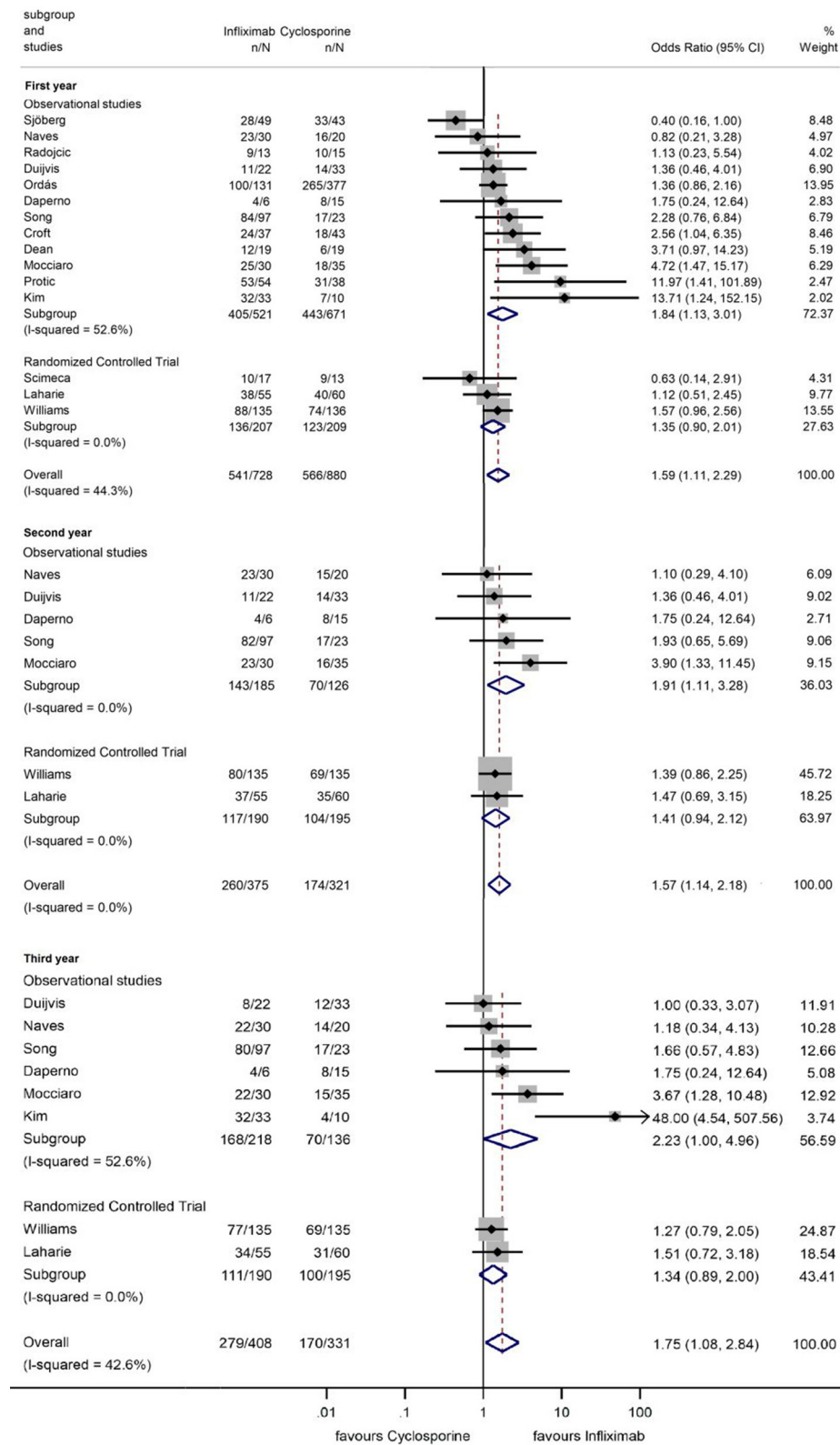


FIGURE 5 | Odds ratios of colectomy-free survival with infliximab (vs. cyclosporine) in the first, second, and third year in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis.

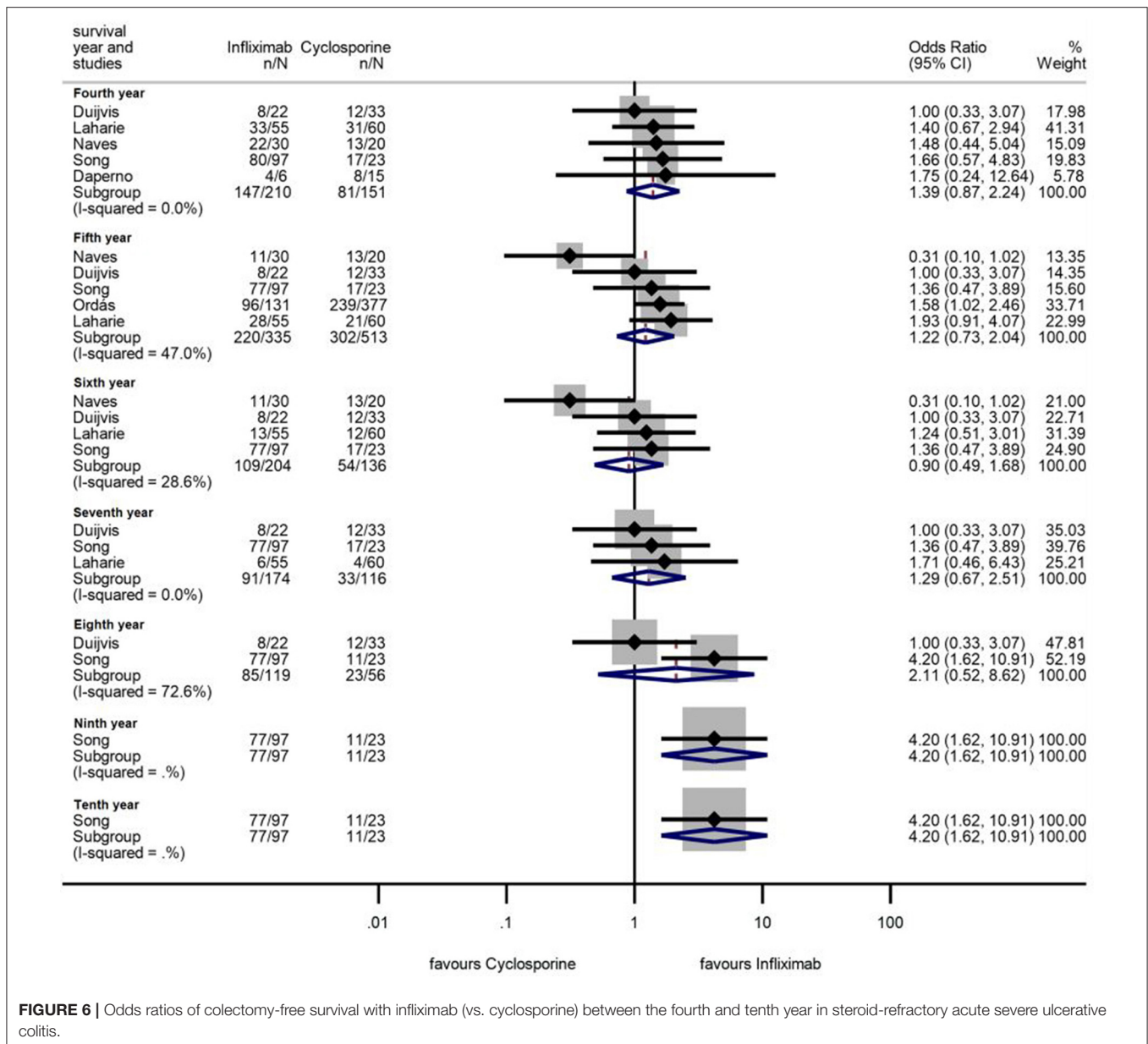


FIGURE 6 | Odds ratios of colectomy-free survival with infliximab (vs. cyclosporine) between the fourth and tenth year in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis.

We deviated from the PROSPERO protocol regarding an important point. Originally, the primary outcome was planned to be the 5 years colectomy-free survival. However, we thought that investigating the same outcome at multiple time points may improve the clinical yield of the results.

Last, conference abstracts with limited information were also included in the meta-analysis, containing a high amount of unclear information and an increasing possibility of risk of bias.

There are several strengths of our meta-analysis that worth being highlighted. Altogether, a high number of patients with ASUC was investigated. Our meta-analysis is the first reporting more than 1 year colectomy free-survival rates with a high number of studies providing even seven or

10 years of colectomy-free survival data. Another strength of our meta-analysis is that the certainty of the evidence was examined for all outcomes according to the GRADE approach (37). Moreover, TSA was used to test whether the analyses are sufficiently powered; therefore, can be considered conclusive.

CONCLUSIONS

In summary, our meta-analysis has shown that there is no definitive evidence for any difference regarding long-term efficacy and safety between CYS and IFX in patients with steroid-refractory ASUC based on RCTs. Considering second-line treatment options in ASUC, the choice of drug depends on several factors other than efficacy and safety. Since the

TABLE 3 | Investigation of quality of the evidence for all included outcomes (GRADE).

| Measured outcomes | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Other (upgrading factors*) | Quality of the evidence |
|---------------------------------------|---|--|--|--|---|--|----------------------------|-------------------------|
| Colectomy-free rate in the first year | Non-randomized studies ($n = 12$) (starts as low quality) | Data are from studies at low risk of bias | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| | RCTs ($n = 3$) (starts as high quality) | Data are from studies at low/unclear risk of bias | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Low ●●○○ |
| Colectomy-free rate in the third year | Non-randomized studies ($n = 6$) (starts as low quality) | Data are from studies at low risk of bias | Moderate heterogeneity ($I^2 > 60\%$) (-1) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| | RCTs ($n = 2$) (starts as high quality) | Data are from studies at low risk of bias | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Low ●●○○ |
| Colectomy-free rate in the fifth year | Non-randomized studies ($n = 4$) (starts as low quality) | Data are from studies at low risk of bias | Moderate heterogeneity ($I^2 > 60\%$) (-1) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| | RCTs ($n = 1$) (starts as high quality) | Data are from studies at low risk of bias | NA | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Low ●●○○ |
| Colectomy-free rate in the tenth year | Non-randomized studies ($n = 1$) (starts as low quality) | Data are from studies at low risk of bias | NA | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| Adverse events | (No RCT in the tenth year) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | Non-randomized studies ($n = 5$) (starts as low quality) | Data are from studies at low/high risk of bias (-1) | Moderate heterogeneity ($I^2 > 60\%$) (-1) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| Serious adverse events | RCTs ($n = 2$) (starts as high quality) | Data are from studies at low risk of bias | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Low ●●○○ |
| | Non-randomized studies ($n = 5$) (starts as low quality) | Data are from studies at low/unclear risk of bias (-1) | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| Mortality | RCTs ($n = 3$) (starts as high quality) | Data are from studies at low/unclear risk of bias (-1) | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Low ●●○○ |
| | Non-randomized studies ($n = 2$) (starts as low quality) | Data are from studies at low/high risk of bias (-1) | Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Very low ●○○○ |
| | RCTs ($n = 3$) (starts as high quality) | Data are from studies at low/unclear risk of bias (-1) | Low heterogeneity ($I^2 > 40\%$) | Evidence that the studies found is no more restrictive than our PICO | Small sample sizes (<400 patients) (-1) | All results come from small studies (-1) | None | Low ●●○○ |

*Including large effect, dose response, no plausible confounding factors, NA, non-applicable.

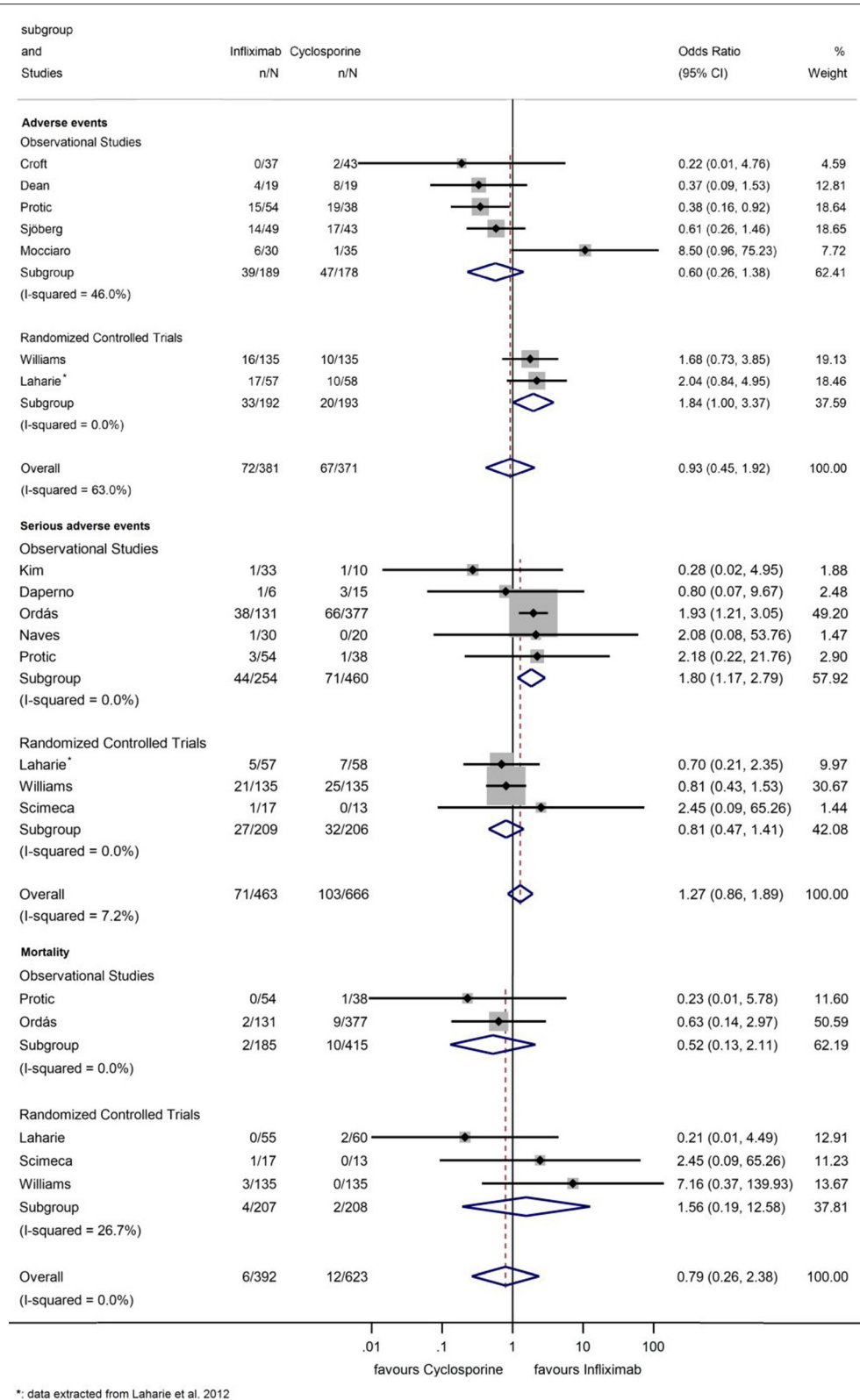
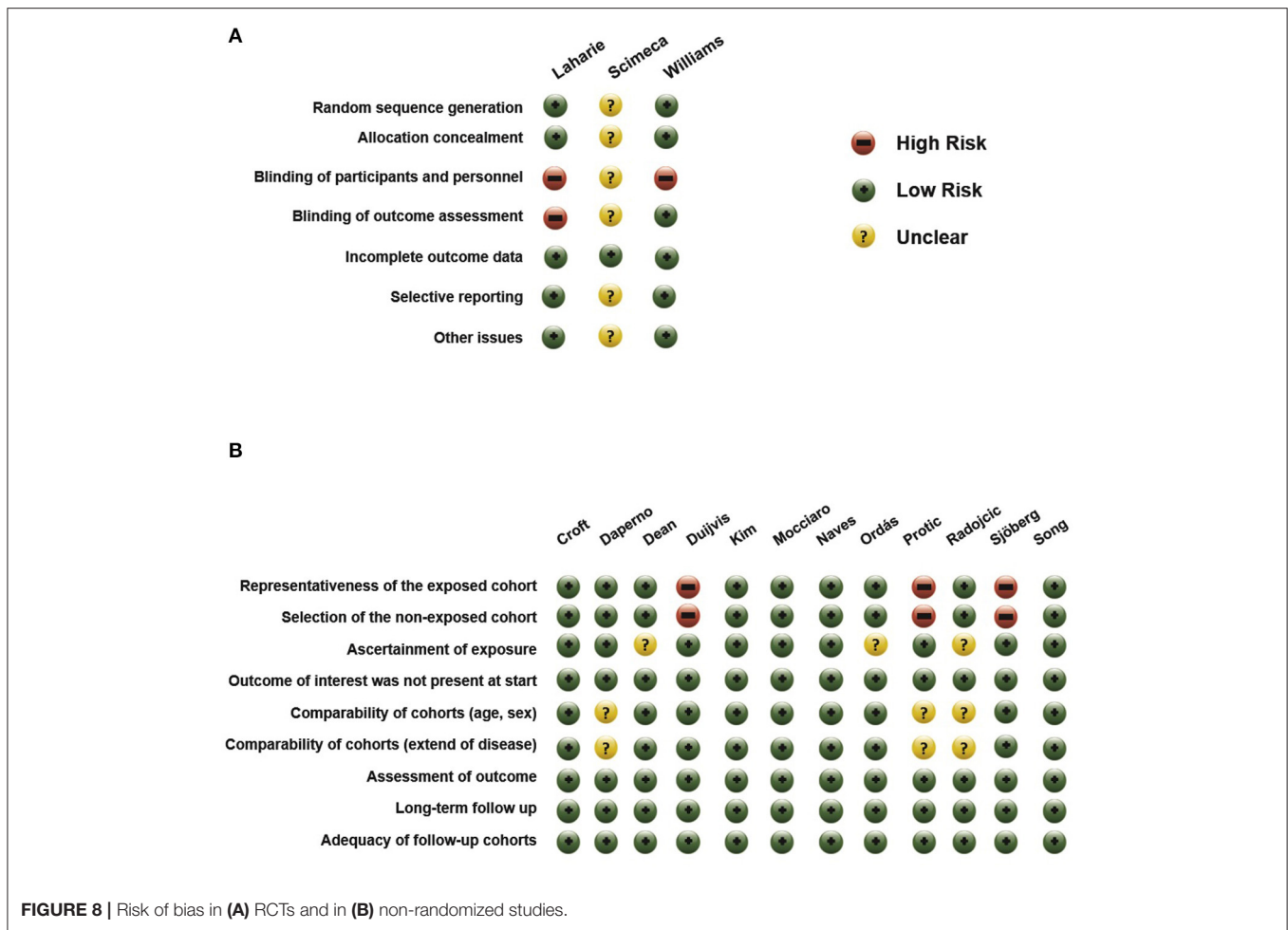


FIGURE 7 | Odds ratios of studies evaluating adverse events, serious adverse events, and mortality during infliximab treatment compared to the cyclosporine group in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis.



introduction of IFX, as rescue therapy for ASUC and a proxy for CYS, the length of hospital stay and in-hospital costs have been reduced significantly (59). On the other hand, the total costs up to 3 months after initiation of rescue therapy were significantly higher in the IFX group (59). However, since 2013 lower-cost IFX biosimilars are available, which may result in large cost savings in the future. In addition to safety and efficacy, other components of evidence-based medicine, such as the experience of treating physicians and patient preferences, should also be highlighted. In thiopurine-naïve patients, CYS can be preferred as a bridge to thiopurine maintenance treatment. IFX is a reasonable option for patients who have previously failed thiopurine maintenance therapy. Results of TSA and the lack of high-quality evidence in our meta-analysis highlight that further large RCTs are warranted to decide which therapy is the preferable rescue therapy in ASUC.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets analyzed in this article are not publicly available. Requests to access the datasets should be directed to KS, szemesk@gmail.com.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PS and KS designed the research. PS, KS, NF, and AS performed the research and statistical analyses, analyzed and interpreted the data. KS and PS wrote the article. BE, EM, KM, AE, and ZS made the critical revisions related to important intellectual content of the manuscript. PS and PH gave the final approval of the version of the article to be published.

FUNDING

This study was supported by the Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048) and the Grant of the Hungarian Science Foundation (FK 132834).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00338/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. (2010) 4:431–7. doi: 10.1016/j.crohns.2010.02.001
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: current management. *J Crohns Colitis*. (2017) 11:769–84. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
- Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. (1985) 89:1005–13. doi: 10.1016/0016-5085(85)90201-X
- Herold KC, Lancki DW, Moldwin RL, Fitch FW. Immunosuppressive effects of cyclosporin A on cloned T cells. *J Immunol*. (1986) 136:1315–21.
- Lichtiger S, Daniel H. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*. (1990) 336:16–9. doi: 10.1016/0140-6736(90)91521-B
- Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis*. (2018) 9:65–72. doi: 10.1177/2040622317742095
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. (1994) 330:1841–5. doi: 10.1056/NEJM199406303302601
- Rolny P, Vatn M. Cyclosporine in patients with severe steroid refractory ulcerative colitis in the era of infliximab. *Review article Scand J Gastroenterol*. (2013) 48:131–5. doi: 10.3109/00365521.2012.733954
- Lee J. Use of antioxidants to prevent cyclosporine a toxicity. *Toxicol Res*. (2010) 26:163–70. doi: 10.5487/TR.2010.26.3.163
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. (2005) 128:1805–11. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003
- Brandse JF, Mathot, RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen, JM, et al. Pharmacokinetic features and presence of antidrug antibodies associate with response to infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2016) 14:251–8.e1–2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.029
- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. (2012) 380:1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8
- Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Clement C, Cohen D, Grey M, et al. Comparison of infliximab and cyclosporin in STeroid resistant ulcerative colitis: pragmatic randomised trial and economic evaluation (CONSTRUCT). *Health Technol Assess*. (2016) 20:1–320. doi: 10.3310/hta20440
- Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol*. (2016) 111:477–91. doi: 10.1038/ajg.2016.7
- Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, Suzuki Y, Sakuraba A. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: a network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. (2017) 32:1143–51. doi: 10.1111/jgh.13674
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. (2010) 8:336–41. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007
- ICH. Guideline for good clinical practice E6 (R2). In: *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. (2019). Available online at: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> (accessed May 5, 2019).
- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with cyclosporin or infliximab. *Gut*. (2018) 67:237–43. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313060
- Scimeca D, Bossa F, Annesse V, Biscaglia G, Caruso N. Infliximab vs oral cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids. A controlled, randomized study. *United European Gastroenterology week. Gut*. (2012) 61(Suppl. 3):A165.
- Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: cyclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. (2013) 38:294–302. doi: 10.1111/apt.12375
- Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. (2004) 36:21–8. doi: 10.1016/j.dld.2003.04.001
- Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. (2012) 27:487–92. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06958.x
- Duijvis NW, Ten Hove AS, Ponsioen CI, van den Brink, GR, Buskens, CJ, Bemelman, WA, et al. Similar short- and long-term colectomy rates with cyclosporin and infliximab treatment in hospitalised ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. (2016) 10:821–7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw031
- Kim, EH, Kim, DH, Park, SJ, Hong, SP, Kim, TI, Kim, WH, et al. Infliximab versus cyclosporine treatment for severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a Korean, retrospective, single center study. *Gut Liver*. (2015) 9:601–6. doi: 10.5009/gnl14120
- Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. (2012) 6:681–6. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.021
- Naves JE, Llao J, Ruiz-Cerulla A, Romero C, Manosa M, Lobaton T, et al. Long-term comparative efficacy of cyclosporine- or infliximab-based strategies for the management of steroid-refractory ulcerative colitis attacks. *Inflamm Bowel Dis*. (2014) 20:1375–81. doi: 10.1097/MIB.0000000000000101
- Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in a cohort of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis patients from the ENEIDA registry (1989–2013): a nationwide multicenter study. *Am J Gastroenterol*. (2017) 112:1709–18. doi: 10.1038/ajg.2017.180
- Protic M, Seibold F, Schoepfer A, Radojicic Z, Juillerat P, Bojic D, et al. The effectiveness and safety of rescue treatments in 108 patients with steroid-refractory ulcerative colitis with sequential rescue therapies in a subgroup of patients. *J Crohns Colitis*. (2014) 8:1427–37. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.004
- Radojicic M, Macrae F, Viney B. Infliximab versus cyclosporine in severe, steroid-refractory ulcerative colitis; a comparison of clinical outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. (2014) 29:116–7.
- Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot G, Vogelsang H, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. (2012) 18:212–8. doi: 10.1002/ibd.21680
- Song EM, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *J Crohn's and Colitis*. (2018) 12:S182. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.294
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. (2012) 12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
- Wells GA, Shea B, O'Connell D. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*. (2019). Available online at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed May 5, 2019).
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. (2011) 343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. (1986) 7:177–88. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2
- Thorlund K, Engstrom J, Wetterslev J. *User Manual for Trial Sequential Analysis (TSA)*. Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research (2019). Available online at: www.ctu.dk/tsa (accessed June 15, 2019).
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using The GRADE Approach*. (2013). Available online at: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwnsg6pm0f2> (accessed May 5, 2019).

38. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott ID. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther.* (2013) 38:935–45. doi: 10.1111/apt.12473
39. Govani SM, Waljee AK, Stidham RW, Higgins PD. Infliximab reduces 90 day colectomy rate versus cyclosporine for acute severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* (2014) 146:S464. doi: 10.1016/S0016-5085(14)61661-9
40. Nelson R, Liao C, Fichera A, Rubin DT, Pekow J. Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for postoperative complications in patients hospitalized for severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* (2014) 20:14–20. doi: 10.1097/01.MIB.0000437497.07181.05
41. Yoshimura N, Tadami T, Kawaguchi T, Sako M, Saniabadi A, Takazoe M. Comparative short-term efficacy of cyclosporine, tacrolimus and infliximab in hospitalized patients with severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective study. *Gastroenterology.* (2013) 144:S209–10. doi: 10.1016/S0016-5085(13)60738-6
42. Cunningham G, Macisaac M, Ding N, Spizzo P, Connell W, Wright E, et al. Colectomy rates remain high in the era of rescue therapy for acute severe ulcerative colitis: a single-center experience. *J Gastroenterol Hepatol.* (2017) 32:124. doi: 10.1111/jgh.13895
43. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Therapeut.* (2012) 35:275–83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04934.x
44. Motoya S, Miyakawa M, Nasuno M, Tanaka H. Short-and long-term outcomes of infliximab and calcineurin inhibitor treatment for steroidrefractory ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* (2016) 10:S291–2. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.502
45. Patrick D, Ballard E, O'Rourke P, Howlett M, Radford-Smith, GL. Comparing colectomy rates in treatment naïve vs. Treatment experienced patients with acute severe ulcerative colitis (ASUC). *J Gastroenterol Hepatol.* (2015) 30:135. doi: 10.1111/jgh.13094
46. Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourie B, Peeters H, Dupas, JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* (2011) 106:771–7. doi: 10.1038/ajg.2011.62
47. Shepherd S, Wright, EK, Holmes, JA, Brown, SJ, Lust, M, Kamm, MA, et al. Outcomes of salvage therapy for acute severe colitis treatment in a single tertiary center: infliximab v. cyclosporine. *J Gastroenterol Hepatol.* (2014) 29:123. doi: 10.1111/jgh.12736-6
48. Protic M, Frei P, Radojicic, ZA, Schoepfer A, Juillerat P, Mottet C, et al. Comparative long-term outcomes of tacrolimus, cyclosporine and infliximab for steroid-refractory ulcerative colitis-week 52 results swiss IBD cohort study. *Gastroenterology.* (2013) 144:S428–9. doi: 10.1016/S0016-5085(13)61578-4
49. Duijvis N, Ten Hove A, Ponsioen C, Van Den Brink G, Te Velde A, D'Haens G, et al. Lower long-term colectomy rates with IFX than with CsA treatment in moderate to severe UC. *J Crohns Colitis.* (2015) 9:S53–4. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.080
50. Seibold F, Protic M, Frei P, Mottet C, Juillerat P, Knezevic T, et al. Colectomy rate two years after sequential rescue treatments in steroid refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology.* (2017) 152:S409. doi: 10.1016/S0016-5085(17)31597-4
51. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* (1954) 2:375–8. doi: 10.1136/bmj.2.4884.375
52. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* (1987) 317:1625–9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603
53. Travis, SP, Farrant, JM, Ricketts C, Nolan, DJ, Mortensen, NM, Kettlewell, MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* (1996) 38:905–10. doi: 10.1136/gut.38.6.905
54. Ho, GT, Mowat C, Goddard, CJ, Fennell, JM, Shah, NB, Prescott, RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* (2004) 19:1079–87. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x
55. Brandse, JF, van den Brink, GR, Wildenberg, ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen, JM, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* (2015) 149:350–5.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.016
56. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* (2014) 20:2247–59. doi: 10.1097/MIB.0000000000000212
57. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* (2010) 59:49–54. doi: 10.1136/gut.2009.183095
58. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren, NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2019) 17:502–9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.031
59. Lowenberg M, Duijvis NW, Ponsioen C, van den Brink GR, Fockens P, D'Haens GR. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (2014) 26:1240–6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000187

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Szemes, Soós, Hegyi, Farkas, Erős, Eröss, Mezösi, Szakács, Márta and Sarlós. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Article

Co-Administration of Proton Pump Inhibitors May Negatively Affect the Outcome in Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab

Kata Szemes ¹, Nelli Farkas ², Zoltan Sipos ², Renata Bor ³, Anna Fabian ³, Zoltan Szepes ³, Klaudia Farkas ³, Tamas Molnar ³, Eszter Schafer ⁴, Tamas Szamosi ⁴, Agnes Salamon ⁵, Aron Vincze ¹  and Patricia Sarlos ^{1,6,*}

¹ Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, 13 Ifjúság Street, 7624 Pecs, Hungary

² Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, 7624 Pecs, Hungary

³ First Department of Medicine, University of Szeged, 6720 Szeged, Hungary

⁴ Department of Gastroenterology, Hungarian Defence Forces Military Hospital, 1134 Budapest, Hungary

⁵ Balassa János Hospital, 7100 Szekszárd, Hungary

⁶ Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pecs, Hungary

* Correspondence: sarlos.patricia@pte.hu; Tel.: +36-72536145

Abstract: Concomitant medications may alter the effect of biological therapy in inflammatory bowel disease. The aim was to investigate the effect of proton pump inhibitors on remission rates in patients with inflammatory bowel disease treated with the gut-selective vedolizumab. Patients from the Hungarian nationwide, multicenter vedolizumab cohort were selected for post hoc analysis. Primary outcomes were the assessment of clinical response and endoscopic and clinical remission at weeks 14 and 54. Secondary outcomes were the evaluation of the combined effect of concomitant steroid therapy and other factors, such as smoking, on remission. A total of 108 patients were identified with proton pump inhibitor data from 240 patients in the original cohort. Patients on steroids without proton pump inhibitors were more likely to have a clinical response at week 14 than patients on concomitant PPI (95% vs. 67%, $p = 0.005$). Non-smokers with IBD treated with VDZ were more likely to develop a clinical response at week 14 than smokers, particularly those not receiving PPI compared with patients on co-administered PPI therapy (81% vs. 53%, $p = 0.041$, and 92% vs. 74%, $p = 0.029$, respectively). We found that the use of PPIs in patients treated with VDZ may impair the achievement of response in certain subgroups. Unnecessary PPI prescriptions should be avoided.

Keywords: proton pump inhibitor; vedolizumab; inflammatory bowel disease



Citation: Szemes, K.; Farkas, N.; Sipos, Z.; Bor, R.; Fabian, A.; Szepes, Z.; Farkas, K.; Molnar, T.; Schafer, E.; Szamosi, T.; et al. Co-Administration of Proton Pump Inhibitors May Negatively Affect the Outcome in Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Biomedicines* **2024**, *12*, 158. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010158>

Academic Editor: Dingpei Long

Received: 6 December 2023

Revised: 31 December 2023

Accepted: 9 January 2024

Published: 11 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) treatment has undergone tremendous progress in recent decades with the introduction of biological therapies. Tumor necrosis factor alpha (TNF α) inhibitors were the first biologic therapies approved in the 1990s. Infliximab (IFX), adalimumab, golimumab, and certolizumab have been shown to be effective in inducing and maintaining both clinical and endoscopic remission of IBD [1–4]. However, anti-TNF therapy has several limitations, including primary and secondary non-response, immunogenicity, and increased risk of infectious side effects and potential malignancies [1]. This has led to the approval of other, targeted biologic therapies, notably the interleukin-12/23 inhibitor ustekinumab and the gut-selective anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin monoclonal antibody vedolizumab (VDZ) [1,5–7].

VDZ was approved in the early 2010s for both moderate-to-severe Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), based on the results of the GEMINI trials (GEMINI 1 for UC, GEMINI 2 and 3 for CD) [5,7,8]. The $\alpha 4\beta 7$ integrin is a cell-surface glycoprotein expressed on circulating T lymphocytes and binds to the mucosal addressin cell adhesion molecule 1

(MAdCAM-1) expressed on intestinal mucosal endothelial cells and gut-associated lymphoid tissue. Inhibition of $\alpha 4\beta 7$ integrins affects the migration of T lymphocytes to the gastrointestinal mucosa during the inflammatory process [9,10]. With this mechanism of action, VDZ exerts its inhibitory effect selectively in the gastrointestinal tract. In contrast, the first anti-integrin natalizumab inhibited both $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha 4\beta 7$, thereby also having an inhibitory effect on the central nervous system. The GEMINI LTS trial identified no cases with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) during VDZ exposure [11]. Overall, VDZ has a favorable safety profile, with low incidence rates of serious infections, infusion-related reactions, arthralgia, and nasopharyngitis. However, the risk of infection and serious adverse events was associated with concomitant immunosuppressive therapy (e.g., azathioprine and corticosteroids) [12].

The human gut contains countless organisms, including viruses, bacteria, and fungi, but more than 99% of them belong to four bacterial phyla: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, and *Actinobacteria* [13,14]. In recent decades, the human microbiome has become one of the main targets of microbiological research, as we know that changes in diversity can be the root cause of many diseases [15]. Recently, a reduced diversity and a disturbed balance between favorable and unfavorable fecal microbiota in IBD have been observed; *Firmicutes* and *Bacteroidetes* in particular are of lower relative abundance [16–19]. This dysbiosis negatively affects the intestinal immune system and mucosal barrier integrity and may result in the chronic, uncontrollable inflammatory response seen in IBD [20].

Several intrinsic and extrinsic factors can influence the diversity of the microbiome, such as lifestyle, diet, medication, smoking, host genetics, and diseases [21,22]. Recent studies have shown that drugs play a particularly large role in changing the gut microbiome [15]. Above all, antibiotics, proton pump inhibitors, ACE inhibitors, alpha/beta-blockers, and metformin have a significant effect on the composition of the intestinal flora [15]. Proton pump inhibitors (PPIs) are among some of the most commonly prescribed drugs in the world [23]. However, long-term side effects, such as kidney disease, infections, gastrointestinal malignancies, liver disease, fracture risk, cardiovascular disease, myopathy, hypomagnesemia, anemia, and fundic gland polyps, have recently become known [24]. These complications are all the result of a decrease in gastric acid production and thus a change in the diversity of the gut microbiome. Reducing gastric acid production with PPIs can affect the resistance of the gut microbiota to intestinal infections and even promote intestinal inflammation [25,26]. Indeed, the question arises whether the increased use of PPIs may contribute to the increasing incidence of IBD worldwide [27]. Several observational studies and meta-analyses have confirmed that there may be a possible relationship between IBD and PPI intake, so patients exposed to PPI are at significantly increased risk of IBD [28,29]. However, regular PPI users have much higher risk of developing CD than UC [29]. Even the risk of collagenous colitis and lymphocytic colitis seems to be significantly higher with PPI use [28]. In addition, initiation of histamine2-receptor antagonists (H2Ra) doubled and PPIs increased the risk of hospitalization or surgery in patients with CD by 20% [30]. Furthermore, H2Ras stimulate T-cell activity, which can lead to flare ups in CD [30].

Furthermore, many of the current studies evaluating the efficacy of biologics in IBD do not consider the potential confounding effects of concomitant medications. A recently published patient-level meta-analysis of randomized controlled trials showed that patients with IBD taking PPIs were less likely to achieve remission during IFX therapy [31]. The remission rates in patients with and without PPI therapy at weeks 30 and 54 were 30% vs. 49%, and 40% vs. 62%, respectively.

It remains unknown whether PPI use is associated with altered efficacy of VDZ. In order to overcome this lack of knowledge, we aimed to investigate the effect of PPI co-administration in patients with IBD treated with VDZ.

2. Materials and Methods

The Hungarian nationwide multicenter VDZ Registry has received ethical approval from the Regional and Institutional Human Medical Biological Research Ethics Committee of the University of Szeged (clinical trial registration number: 99/2017-SZTE) [32]. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki (updated in 2013) [33]. Our current observational, post hoc analysis follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement [34] (Table S1).

2.1. Design, Setting, and Participants

VDZ (Takeda, Japan) has been available in Hungary since 2016, but the high costs limited treatment options. Therefore, permission from a committee of five Hungarian IBD specialists was required for each patient. The patient applications approved between July 2016 and December 2018 formed the Hungarian nationwide multicenter VDZ cohort. The recommended dose for VDZ induction was 300 mg given as an intravenous infusion at weeks 0, 2, and 6, followed by a maintenance infusion every 8 weeks. Clinical data were prospectively collected from adult patients with moderate and severe disease activity [32]. Concomitant immunosuppressant and corticosteroid treatment was allowed for inclusion, but combination therapy with another biological agent was an exclusion criterion. A total of 240 patients, 127 female and 113 males, received permission for VDZ treatment. In this cohort, 102 patients with CD and 138 with UC were observed and underwent colonoscopies at week 14. Colonoscopies and even data on Mayo or CDAI scores at week 54 were fewer than at week 14 and were incomplete because the patients were unable to continue VDZ at week 54. The primary endpoint of the study was the endoscopic healing rate at the end of short-term (week 14) and long-term (week 54) VDZ treatment [32]. Endoscopic healing rates were significantly higher in UC than in CD patients during short- and long-term therapy (52.9% vs. 21.7%, and 51.4% vs. 21.2%, respectively) [32].

In our post hoc analysis, data on PPI use were collected retrospectively. All patients of the Hungarian VDZ cohort who had data about taking PPIs or not were eligible for inclusion. Data on PPI use were obtained from four tertiary care hospitals (Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs; First Department of Medicine, University of Szeged; Department of Gastroenterology, Hungarian Defence Forces Military Hospital, Budapest; and Balassa János Hospital, Szekszárd). Patients with inadequate data (missing CDAI or Mayo score or endoscopic subscore) were excluded despite PPI treatment (Figure 1).

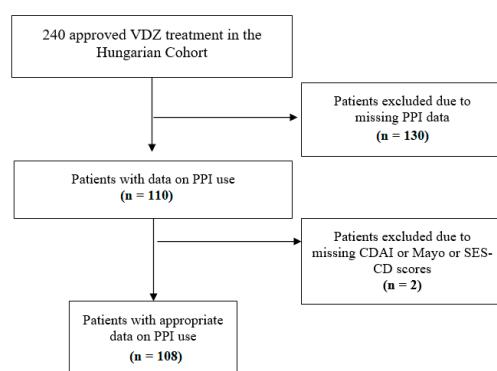


Figure 1. Flow chart of patient selection. VDZ: vedolizumab; PPI: proton pump inhibitor; CDAI: Crohn’s disease activity index; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease.

2.2. Outcome Assessment

The primary outcomes of our post hoc analysis were the assessment of clinical response and endoscopic and clinical remission at weeks 14 and 54 during VDZ and PPI co-administration. Clinical response was defined as a reduction of >3 points in the total Mayo score or a reduction of >100 points from baseline in the Crohn’s disease activity index

(CDAI). Clinical remission was marked as CDAI score ≤ 150 or Mayo score ≤ 2 . Endoscopic remission rates were defined as Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) score ≤ 4 or Mayo endoscopic subscore ≤ 1 . The effect of concurrent steroid therapy and other factors such as smoking on remission was assessed as a secondary outcome.

2.3. Bias

Before the detailed analyses, representativeness analyses were performed to examine selection bias. Statistical analyses were performed using the entire original cohort and the VDZ-PPI cohort. Gender, age, and the proportion of patients with UC and CD were analyzed (Figure 2).

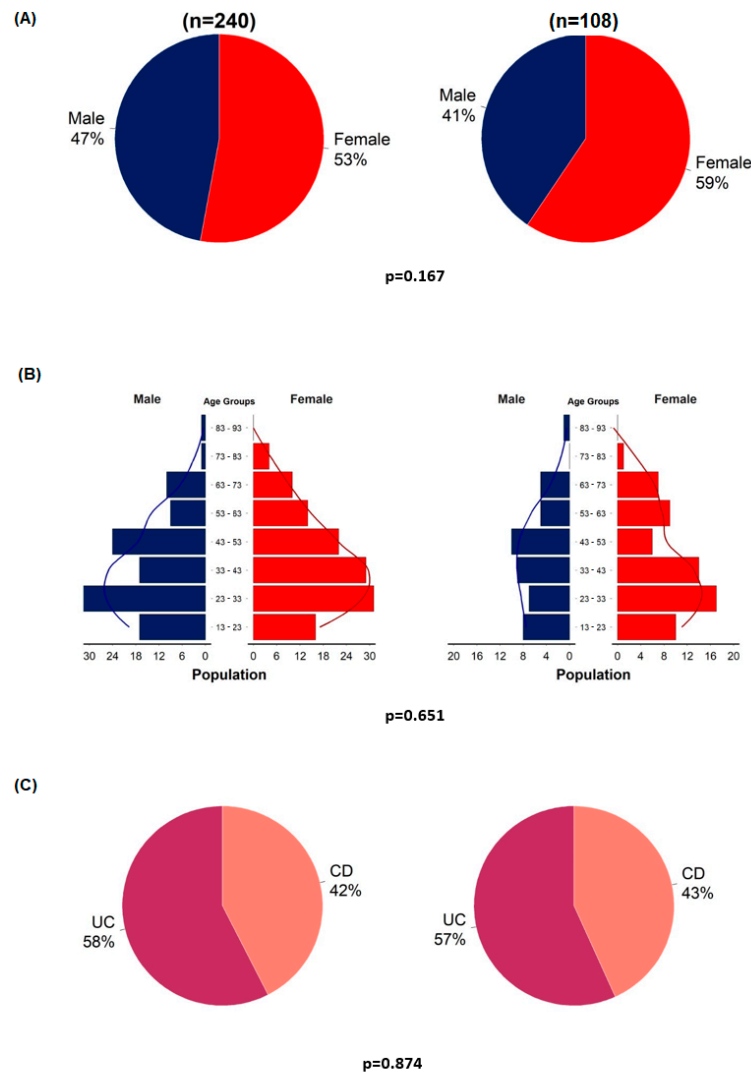


Figure 2. Representativeness analyses of enrolled patients ($n = 108$) compared to the entire cohort ($n = 240$). Gender distribution (A); age distribution in males and females (B); proportion of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease (C).

2.4. Statistical Analysis

The data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) for age and frequencies, and for all other variables as percentages. Independent sample *t*-test and Chi-square test were applied to examine representativeness. Chi-squared tests or Fisher tests were used to explore the relationship between categorical variables, depending on the event rates. Binary logistic regression was performed to identify predictive factors of clinically important outcomes. All calculations were carried out with the R statistical software platform

(R version 4.1.2, R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [35]).

3. Results

The representativeness analyses showed no significant differences between the VDZ–PPI cohort and the entire VDZ cohort in terms of age, gender, and the proportion of CD and UC (Figure 2). Similar to the original cohort, patients with UC were more likely to have a clinical response rate at week 14 than patients with CD (OR = 3.77, 95%CI = 1.3–11.8; $p = 0.017$) (Table S2).

3.1. Patient Characteristics

Between 2016 and 2018, 240 patients received approval for VDZ treatment. During patient selection, 130 patients were excluded based on missing PPI data, and another 2 patients were excluded due to lack of endoscopic and CDAI subscores. This left 108 patients in our cohort with data on PPI use for the final analysis (Figure 1).

In the VDZ–PPI cohort, 46 (43%) patients were diagnosed with CD and 62 (57%) with UC (Table 1). The mean age at inclusion was 41 ± 17 years. Only 15% of patients were current smokers (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics.

| Variable | <i>n</i> |
|----------------------------|-------------|
| Gender | 108 |
| Male | 44 (41%) |
| Female | 64 (59%) |
| Age | 108 |
| Mean (SD) | 41 (17) |
| Median (IQR) | 39 (26, 54) |
| Smoking | 108 |
| no | 92 (85%) |
| yes | 16 (15%) |
| UC/CD | 108 |
| CD | 46 (43%) |
| UC | 62 (57%) |
| Steroid | 108 |
| no concomitant steroid use | 25 (23%) |
| concomitant steroid use | 83 (77%) |
| PPI | 108 |
| no concomitant PPI use | 48 (44%) |
| concomitant PPI use | 60 (56%) |

At week 14, 105 and 100 patients had adequate data for clinical remission/response and endoscopic remission, respectively. At week 54, data were available for 75 patients having clinical response, 79 in clinical remission, and 71 in endoscopic remission.

3.2. Main Results

In our cohort, 60 (56%) patients took PPIs and 48 (44%) did not use PPIs. In 47 cases, the PPI prescribed to the patients was pantoprazole (78%), esomeprazole in 7 (12%), omeprazole and lansoprazole in 1–1 (2–2%), and 4 patients (6%) had no data on the type of PPI. When exploring the indications for PPI use, 9 patients took PPIs for GERD, 42 cases for ulcer prevention, and in 9 cases no clear indication was found. Overall, 77% of the patients had concomitant steroid use.

No significant differences were observed between PPI users and non-users during VDZ therapy in terms of clinical response and clinical and endoscopic remission at weeks 14 and 54 (Figure 3).

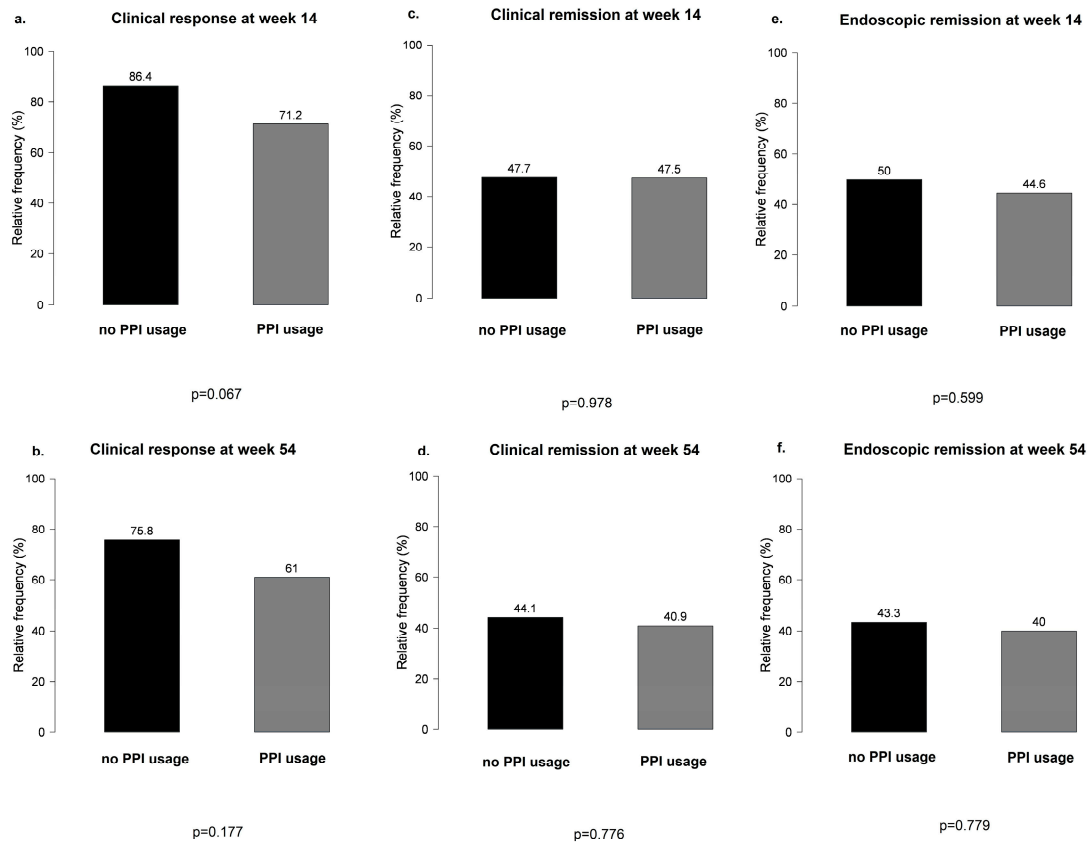


Figure 3. Main results of clinical response and clinical and endoscopic remission between proton pump inhibitor users and non-users during vedolizumab therapy: (a,b) clinical response at weeks 14 and 54 in PPI users vs. non-users; (c,d) clinical remission at weeks 14 and 54 in PPI users vs. non-users; (e,f) endoscopic remission at weeks 14 and 54 in PPI users vs. non-users.

When CD and UC subgroups were analyzed separately for PPI use, results remained non-significant at weeks 14 and 54 for all outcomes (Figure 4).

However, non-smokers with IBD treated with VDZ were more likely to develop a clinical response at week 14 than smoking patients (Figure 5), particularly those not receiving PPI compared with patients on concomitant PPI therapy (81% vs. 53%, $p = 0.041$ and 92% vs. 74%, $p = 0.029$, respectively) (Figure 6). No other significant differences were found between smokers and non-smokers regarding PPI use (Figure 6).

Overall, no significant differences were observed at weeks 14 and 54 in the main outcomes between patients with or without steroid treatment (Figure S1). When patients receiving steroid treatment were further stratified by PPI co-treatment, PPI-naïve patients were more likely to have a clinical response at week 14 than patients on PPI therapy (95% vs. 67%, $p = 0.005$) (Figure 7).

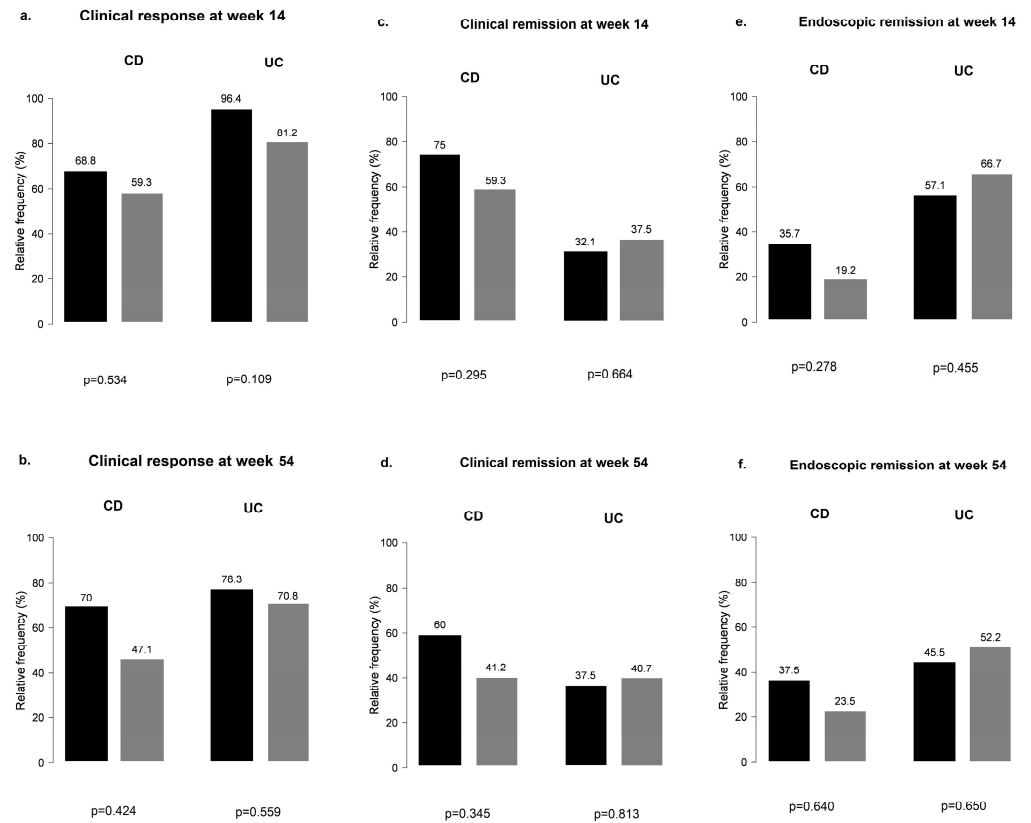


Figure 4. Clinical response and clinical and endoscopic remission outcomes among proton pump inhibitor users and non-users during vedolizumab therapy in Crohn’s disease and ulcerative colitis: (a,b) clinical response in CD and UC groups with and without the use of PPI; (c,d) clinical remission in CD and UC groups with and without the use of PPI; (e,f) endoscopic remission in CD and UC groups with and without the use of PPI; black bar: patients without PPI; grey bar: patients with PPI.

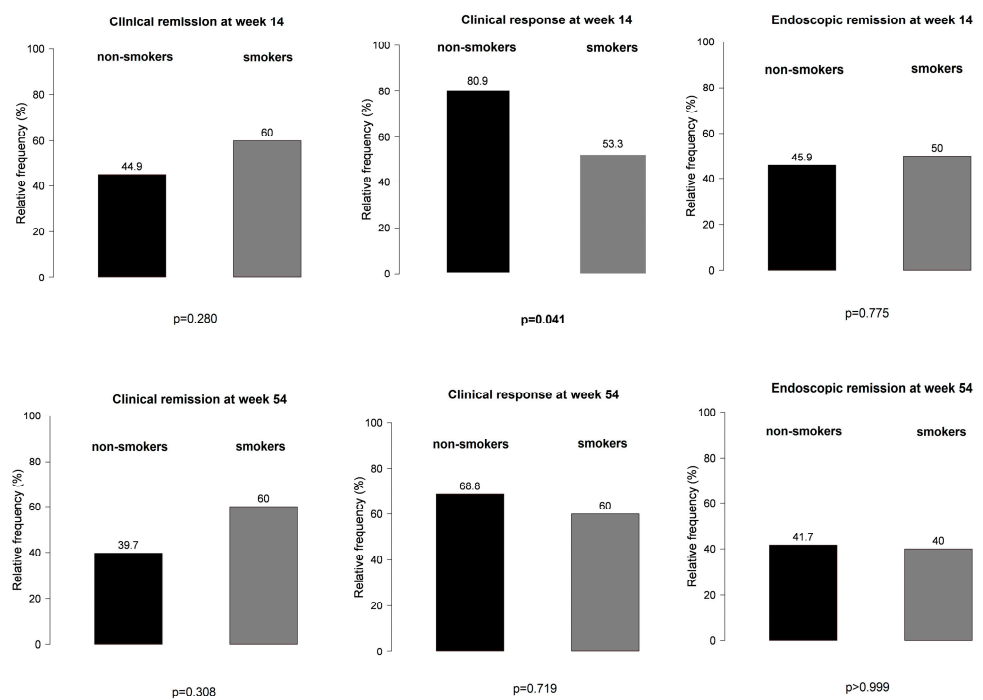


Figure 5. Effect of smoking in clinical response and clinical and endoscopic remission outcomes among patients treated with vedolizumab.

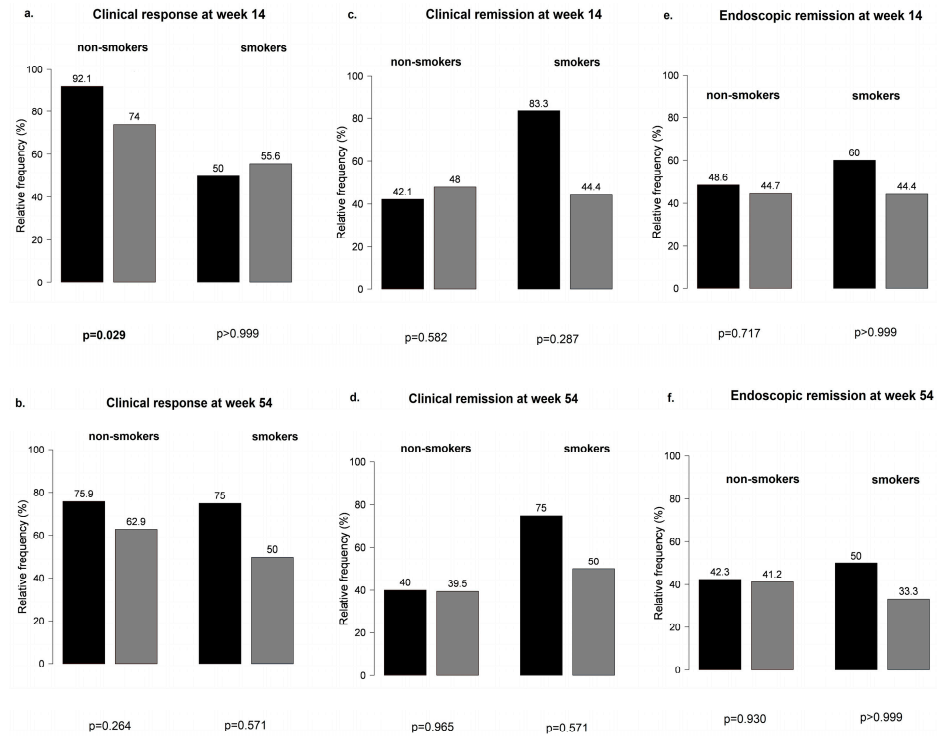


Figure 6. Influence of proton pump inhibitor therapy in smokers and non-smokers treated with vedolizumab: (a,b) clinical response at weeks 14 and 54; (c,d) clinical remission at weeks 14 and 5; (e,f) endoscopic remission at weeks 14 and 54; black bar: patients without PPI; grey bar: patients with PPI.

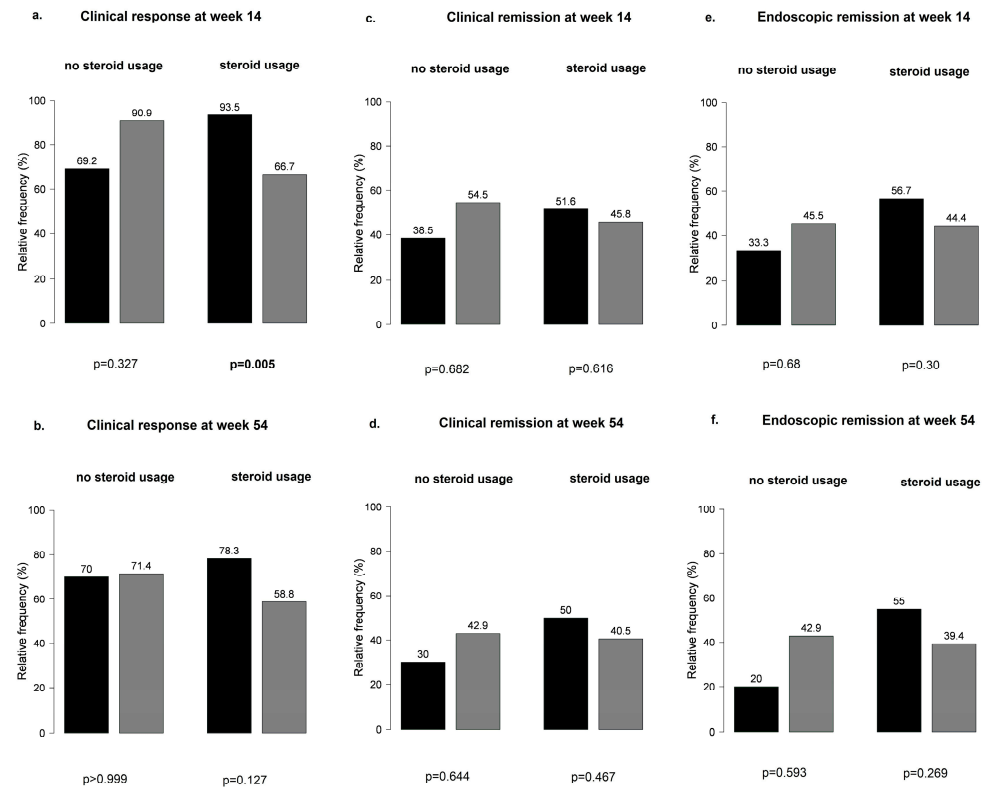


Figure 7. Patients receiving steroid treatment stratified by proton pump inhibitor co-treatment: (a,b) clinical response at weeks 14 and 54; (c,d) clinical remission at weeks 14 and 5; (e,f) endoscopic remission at weeks 14 and 54; black bar: patients without PPI; grey bar: patients with PPI.

4. Discussion

During this post hoc analysis of the Hungarian VDZ cohort, we found that the use of PPIs in patients treated with VDZ may impair the achievement of response in certain subgroups. In our cohort, non-smokers treated with VDZ and receiving PPI were less likely to develop a clinical response at week 14 than patients without PPI use. Additionally, less clinical responses were observed at week 14 in patients receiving steroids in whom PPIs were co-administered.

The previous literature has suggested that PPIs increase the risk of IBD in children and adults [29,36]. In a large cohort study, PPI use doubled the risk of hospitalization/surgery in patients with UC or CD [30]. In another study, gastric acid suppression was associated with an increased risk of adverse outcomes in IBD, with PPIs facilitating disease flares [37]. In a recent patient-level meta-analysis of five randomized controlled studies, PPI use was a risk factor for lower remission rates in patients with IBD treated with IFX [31]. There are data to suggest that the microbiota can influence the response to therapies, and that manipulation of the microbiota through fecal transplantation can be used to alter the outcomes of various therapies [38]. Based on previous research, we know that the gut microbiota of patients with IBD is less diverse and contains fewer beneficial bacteria such as *Firmicutes* and *Bacteroidetes* and more pathogenic microorganisms such as *Proteobacteria*, *Escherichia*, and *Fusobacterium* [39,40]. In a recently published systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials, clinical and endoscopic benefits were observed for fecal microbiota transplantation in patients with active UC compared to placebo [41].

There is no evidence supporting the routine use of PPIs on patients with IBD as prophylaxis during systemic steroid therapy. In general, steroids may induce well-known gastrointestinal (GI) adverse events, such as peptic ulcer or ulcer bleeding. Therefore, steroids should be prescribed at the lowest effective dose and for the shortest possible duration to minimize side effects.

Another consideration is that PPI treatment is only justified for clearly documented indications. However, in our cohort, the indication for PPI prescription was, in the majority of cases, ulcer prevention. According to NHS advisory guidance, co-prescribing a PPI with steroid therapy is only recommended if high risk factors for steroid-induced GI side effects are present (e.g., older age, history of gastroduodenal ulcer, bleeding or perforation, serious comorbidity, and concomitant medications, such as anticoagulants, antiplatelet agents, and non-steroidal anti-inflammatory drugs) [42]. If patients do not have risk factors, general advice should be provided to help avoid GI adverse effects [42]. Since IBD occurs mainly in young adults, mostly without risk factors for GI adverse events, unnecessary PPI use should be avoided. These recommendations also apply to H2Ras, although they are used less due to the greater efficacy of PPIs.

Accumulating data suggest that long-term use of PPIs can lead, through increased gastric pH and hypochlorhydria, to increased risk of enteric infections such as *Clostridioides difficile* [43]. The potential pathophysiologic link could be that acid suppression alters the gut microbiome and decreases its microbial diversity [44]. Thus, dysbiosis favors the growth of *Clostridioides* species, especially in patients with IBD. Another adverse effect during prolonged use of PPIs can be the occurrence of hypomagnesemia and hypocalcemia, which can be magnified in malabsorption in patients with IBD. The risk of osteoporosis increases with a longer duration of PPI use, especially in post-menopausal women and patients with a history of smoking.

Smoking is considered a risk factor for CD; flare ups and postoperative recurrence are higher in smokers than in non-smokers [45]. In the gut, mucin production, alterations in tight junctions in the small intestine, disruption of gut barrier function, and microbiome changes are induced by cigarette smoking [46–48]. There is a clear microbiome signature and reduced gut microbial diversity in patients with CD who smoke versus non-smokers [49]. We hypothesized that there may be a combined effect of smoking and

microbial changes due to PPIs during VDZ treatment in IBD. Smoking cessation could contribute to better disease outcomes.

However, we are aware that our cohort study has certain limitations. First, the small number of patients may lead to a bias in the statistics. Second, due to the post hoc nature of data analysis related to PPI use, a clear indication of PPI use (e.g., gastroprotection, gastroesophageal reflux disease) and upper-GI symptoms could not be adequately captured.

The strength of our study is the recruitment of patients from a real-life cohort. This is the first study to report the effect of PPI treatment on the clinical efficacy of gut-selective VDZ treatment.

5. Conclusions

In summary, in our post hoc analysis, we found that the concomitant use of PPIs during VDZ treatment may have a negative impact on clinical response in certain subgroups of patients with IBD, i.e., in non-smokers and patients receiving steroid therapy. Therefore, we emphasize avoiding the inappropriate use of PPI in patients with IBD. There is currently no evidence for prophylactic co-prescription of PPIs in order to prevent peptic ulcers in patients without GI risk factors who are taking corticosteroids alone [50]. Long-term use of PPIs taken in the absence of appropriate indications can result in unnecessary side effects, drug interactions, and costs; therefore, the indication for, and duration of, PPI treatment must be considered responsibly in everyday practice.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines12010158/s1>: Figure S1: Steroid-free remission in patients with vedolizumab treatment; Table S1: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE); Table S2: Clinical response at week 14 (binary logistic regression model).

Author Contributions: Conceptualization, K.S. and P.S.; data curation, K.S., R.B., A.F., Z.S. (Zoltan Szepes), K.F., T.M., E.S., T.S., A.S., A.V. and P.S.; formal analysis, N.F. and Z.S. (Zoltan Sipos); funding acquisition, P.S.; investigation, K.S., N.F. and P.S.; methodology, K.S., N.F. and P.S.; project administration, P.S.; resources, P.S.; software, Z.S. (Zoltan Sipos); supervision, P.S.; validation, N.F. and Z.S. (Zoltan Sipos); visualization, K.S., Z.S. (Zoltan Sipos), and P.S.; writing—original draft, K.S. and P.S.; writing—review and editing, K.S., N.F. and P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the National Research, Development and Innovation Office (FK 132834); by the ÚNKP-22-5 New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology from the source of the National Research, Development and Innovation Fund (ÚNKP-22-5-PTE-1737); and by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00317/21).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Regional and Institutional Human Medical Biological Research Ethics Committee of the University of Szeged (clinical trial registration number: 99/2017-SZTE).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to the privacy of individuals that participated in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Selinger, C.P.; Carbery, I.; Al-Asiry, J. The role of biologics in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *Br. J. Hosp. Med.* **2018**, *79*, 686–693. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kim, D.H.; Cheon, J.H. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* **2017**, *17*, 25–40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Hanauer, S.B.; Feagan, B.G.; Lichtenstein, G.R.; Mayer, L.F.; Schreiber, S.; Colombel, J.F.; Rachmilewitz, D.; Wolf, D.C.; Olson, A.; Bao, W.; et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* **2002**, *359*, 1541–1549. [[CrossRef](#)]
4. Rutgeerts, P.; Sandborn, W.J.; Feagan, B.G.; Reinisch, W.; Olson, A.; Johanns, J.; Travers, S.; Rachmilewitz, D.; Hanauer, S.B.; Lichtenstein, G.R.; et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2462–2476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Feagan, B.G.; Rutgeerts, P.; Sands, B.E.; Hanauer, S.; Colombel, J.F.; Sandborn, W.J.; Van Assche, G.; Axler, J.; Kim, H.J.; Danese, S.; et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 699–710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Feagan, B.G.; Sandborn, W.J.; Gasink, C.; Jacobstein, D.; Lang, Y.; Friedman, J.R.; Blank, M.A.; Johanns, J.; Gao, L.L.; Miao, Y.; et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1946–1960. [[CrossRef](#)]
7. Sandborn, W.J.; Feagan, B.G.; Rutgeerts, P.; Hanauer, S.; Colombel, J.F.; Sands, B.E.; Lukas, M.; Fedorak, R.N.; Lee, S.; Bressler, B.; et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 711–721. [[CrossRef](#)]
8. Sands, B.E.; Feagan, B.G.; Rutgeerts, P.; Colombel, J.F.; Sandborn, W.J.; Sy, R.; D'Haens, G.; Ben-Horin, S.; Xu, J.; Rosario, M.; et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* **2014**, *147*, 618–627.e3. [[CrossRef](#)]
9. Lobaton, T.; Vermeire, S.; Van Assche, G.; Rutgeerts, P. Review article: Antiadhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2014**, *39*, 579–594. [[CrossRef](#)]
10. Arihiro, S.; Ohtani, H.; Suzuki, M.; Murata, M.; Ejima, C.; Oki, M.; Kinouchi, Y.; Fukushima, K.; Sasaki, I.; Nakamura, S.; et al. Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol. Int.* **2002**, *52*, 367–374. [[CrossRef](#)]
11. Loftus, E.V.; Feagan, B.G.; Panaccione, R.; Colombel, J.F.; Sandborn, W.J.; Sands, B.E.; Danese, S.; D'Haens, G.; Rubin, D.T.; Shafran, I.; et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2020**, *52*, 1353–1365. [[CrossRef](#)]
12. Meserve, J.; Aniwan, S.; Koliiani-Pace, J.L.; Shashi, P.; Weiss, A.; Faleck, D.; Winters, A.; Chablaney, S.; Kocchar, G.; Boland, B.S.; et al. Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 1533–1540.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Eckburg, P.B.; Bik, E.M.; Bernstein, C.N.; Purdom, E.; Dethlefsen, L.; Sargent, M.; Gill, S.R.; Nelson, K.E.; Relman, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **2005**, *308*, 1635–1638. [[CrossRef](#)]
14. Ley, R.E.; Hamady, M.; Lozupone, C.; Turnbaugh, P.; Ramey, R.R.; Bircher, J.S.; Schlegel, M.L.; Tucker, T.A.; Schrenzel, M.D.; Knight, R.; et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* **2008**, *320*, 1647–1651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Weersma, R.K.; Zhernakova, A.; Fu, J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* **2020**, *69*, 1510–1519. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Sheehan, D.; Moran, C.; Shanahan, F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* **2015**, *50*, 495–507. [[CrossRef](#)]
17. Frank, D.N.; St Amand, A.L.; Feldman, R.A.; Boedeker, E.C.; Harpaz, N.; Pace, N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13780–13785. [[CrossRef](#)]
18. Walker, A.W.; Sanderson, J.D.; Churcher, C.; Parkes, G.C.; Hudspith, B.N.; Rayment, N.; Brostoff, J.; Parkhill, J.; Dougan, G.; Petrovska, L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* **2011**, *11*, 7. [[CrossRef](#)]
19. Manichanh, C.; Rigottier-Gois, L.; Bonnaud, E.; Gloux, K.; Pelletier, E.; Frangeul, L.; Nalin, R.; Jarrin, C.; Chardon, P.; Marteau, P.; et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* **2006**, *55*, 205–211. [[CrossRef](#)]
20. Nishida, A.; Inoue, R.; Inatomi, O.; Bamba, S.; Naito, Y.; Andoh, A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* **2018**, *11*, 1–10. [[CrossRef](#)]
21. Falony, G.; Joossens, M.; Vieira-Silva, S.; Wang, J.; Darzi, Y.; Faust, K.; Kurilshikov, A.; Bonder, M.J.; Valles-Colomer, M.; Vandeputte, D.; et al. Population-Level analysis of gut microbiome variation. *Science* **2016**, *352*, 560–564. [[CrossRef](#)]
22. Bonder, M.J.; Tigchelaar, E.F.; Cai, X.; Trinka, G.; Cenit, M.C.; Hrdlickova, B.; Zhong, H.; Vatanen, T.; Gevers, D.; Wijmenga, C.; et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* **2016**, *8*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Forgacs, I.; Loganayagam, A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* **2008**, *336*, 2–3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Yibirin, M.; De Oliveira, D.; Valrea, R.; Plitt, A.E.; Lutgen, S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus* **2021**, *13*, e12759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Gawron, A.J.; Feinglass, J.; Pandolfino, J.E.; Tan, B.K.; Bove, M.J.; Shintani-Smith, S. Brand name and generic proton pump inhibitor prescriptions in the United States: Insights from the national ambulatory medical care survey (2006–2010). *Gastroenterol. Res. Pract.* **2015**, *2015*, 689531. [[CrossRef](#)]
26. Imhann, F.; Vich Vila, A.; Bonder, M.J.; Lopez Manosalva, A.G.; Koonen, D.P.Y.; Fu, J.; Wijmenga, C.; Zhernakova, A.; Weersma, R.K. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes* **2017**, *8*, 351–358. [[CrossRef](#)]

27. Shastri, S.A.; Kantamneni, R.; Rashid, M.; Chandran, V.P.; Suhita, R.; Begum, I.; Nair, S.; Thunga, G. Proton pump inhibitors use and risk of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies. *Med. Pharm. Rep.* **2022**, *95*, 357–369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Singh, N.; Nugent, Z.; Singh, H.; Shaffer, S.R.; Bernstein, C.N. Proton Pump Inhibitor Use Before and After a Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2023**, *29*, 1871–1878. [[CrossRef](#)]
29. Xia, B.; Yang, M.; Nguyen, L.H.; He, Q.; Zhen, J.; Yu, Y.; Di, M.; Qin, X.; Lu, K.; Kuo, Z.C.; et al. Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts. *Gastroenterology* **2021**, *161*, 1842–1852.e10. [[CrossRef](#)]
30. Juillerat, P.; Schneeweiss, S.; Cook, E.F.; Ananthakrishnan, A.N.; Mogun, H.; Korzenik, J.R. Drugs that inhibit gastric acid secretion may alter the course of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2012**, *36*, 239–247. [[CrossRef](#)]
31. Lu, T.X.; Dapas, M.; Lin, E.; Peters, T.; Sakuraba, A. The influence of proton pump inhibitor therapy on the outcome of infliximab therapy in inflammatory bowel disease: A patient-level meta-analysis of randomised controlled studies. *Gut* **2021**, *70*, 2076–2084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Bor, R.; Fábrián, A.; Matuz, M.; Szepes, Z.; Farkas, K.; Miheller, P.; Szamosi, T.; Vincze, Á.; Rutka, M.; Szántó, K.; et al. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease—A nationwide Hungarian cohort study. *Expert. Opin. Biol. Ther.* **2020**, *20*, 205–213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 344–349. [[CrossRef](#)]
35. R Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021.
36. Schwartz, N.R.M.; Hutfless, S.; Herrinton, L.J.; Amsden, L.B.; Fevrier, H.B.; Giefer, M.; Lee, D.; Suskind, D.L.; Delaney, J.A.C.; Phipps, A.I. Proton Pump Inhibitors, H(2) Blocker Use, and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Children. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2019**, *24*, 489–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Shah, R.; Richardson, P.; Yu, H.; Kramer, J.; Hou, J.K. Gastric Acid Suppression Is Associated with an Increased Risk of Adverse Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* **2017**, *95*, 188–193. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Paramsothy, S.; Paramsothy, R.; Rubin, D.T.; Kamm, M.A.; Kaakoush, N.O.; Mitchell, H.M.; Castano-Rodriguez, N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11*, 1180–1199. [[CrossRef](#)]
39. Ott, S.J.; Musfeldt, M.; Wenderoth, D.F.; Hampe, J.; Brant, O.; Fölsch, U.R.; Timmis, K.N.; Schreiber, S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* **2004**, *53*, 685–693. [[CrossRef](#)]
40. Vich Vila, A.; Imhann, F.; Collij, V.; Jankipersadsing, S.A.; Gurry, T.; Mujagic, Z.; Kurilshikov, A.; Bonder, M.J.; Jiang, X.; Tigchelaar, E.F.; et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci. Transl. Med.* **2018**, *10*, eaap8914. [[CrossRef](#)]
41. El Hage Chehade, N.; Ghoneim, S.; Shah, S.; Chahine, A.; Mourad, F.H.; Francis, F.F.; Binion, D.G.; Farraye, F.A.; Hashash, J.G. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Inflamm. Bowel Dis.* **2023**, *29*, 808–817. [[CrossRef](#)]
42. Clinical Commissioning Group. Proton Pump Inhibitors (PPIs) and Anticoagulants Advisory Guidance on When to Initiate a PPI for Gastro-Protection. NHS West Essex 2022. Available online: <https://westessexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3341-ppi-advisory-guidance-on-when-to-inaiate-with-corticosteroid-for-gastro-protection/file> (accessed on 1 December 2019).
43. Jaynes, M.; Kumar, A.B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: A critical review. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2019**, *10*, 2042098618809927. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Seto, C.T.; Jeraldo, P.; Orenstein, R.; Chia, N.; DiBaise, J.K. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: Implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome* **2014**, *2*, 42. [[CrossRef](#)]
45. Yamamoto, T.; Keighley, M.R. Smoking and disease recurrence after operation for Crohn’s disease. *Br. J. Surg.* **2000**, *87*, 398–404. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Allais, L.; Kerckhof, F.M.; Verschuere, S.; Bracke, K.R.; De Smet, R.; Laukens, D.; Van den Abbeele, P.; De Vos, M.; Boon, N.; Brusselle, G.G.; et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. *Environ. Microbiol.* **2016**, *18*, 1352–1363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Zuo, L.; Li, Y.; Wang, H.; Wu, R.; Zhu, W.; Zhang, W.; Cao, L.; Gu, L.; Gong, J.; Li, N.; et al. Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J. Crohns Colitis* **2014**, *8*, 1710–1722. [[CrossRef](#)]
48. Shanahan, E.R.; Shah, A.; Koloski, N.; Walker, M.J.; Talley, N.J.; Morrison, M.; Holtmann, G.J. Influence of cigarette smoking on the human duodenal mucosa-associated microbiota. *Microbiome* **2018**, *6*, 150. [[CrossRef](#)]

49. Opstelten, J.L.; Plassais, J.; van Mil, S.W.; Achouri, E.; Pichaud, M.; Siersema, P.D.; Oldenburg, B.; Cervino, A.C.L. Gut Microbial Diversity Is Reduced in Smokers with Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 2070–2077. [[CrossRef](#)]
50. Savarino, V.; Marabotto, E.; Zentilin, P.; Furnari, M.; Bodini, G.; De Maria, C.; Pellegatta, G.; Coppo, C.; Savarino, E. Proton pump inhibitors: Use and misuse in the clinical setting. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* **2018**, *11*, 1123–1134. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.